

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 janvier 2020
Par Mme Marion Gardin**

Dispositif médical ou médicament, quel statut choisir ?

Membres du jury :

Président : Docteur Nicolas Blanchemain – Maître de conférences – Université de Lille

Directeur : Professeur Bertrand Décaudin, Doyen de la Faculté de pharmacie de Lille, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Lille – CHRU Lille

Membre(s) extérieur(s) :

-Docteur Anne Ceriez, Docteur en médecine – Praticien hospitalier – Diabétologue – Chef de service de médecine polyvalente – CH Cambrai

-Docteur Jean Arnoult, Docteur en pharmacie – Pharmacien d'officine – Président de l'Ordre régional des pharmaciens



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>



Université de Lille

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

Faculté de Pharmacie

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

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique

Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 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.

Acronymes

AMM : Autorisation De Mise Sur Le Marché

ANSM : Agence Nationale De Sécurité Du Médicament Et Des Produits De Santé

BPF : Bonnes Pratiques De Fabrication (=GMP : *Good Manufacturing Practices*)

BPPV : Bonnes Pratiques De Pharmacovigilance (=GVP : *Good Manufacturnig Ractices*)

CEPS: Comité Economique Des Produits De Santé

CHMP : Comité Des Médicaments A Usage Humain

Cnedimts : Commission Nationale D'évaluation Des Dispositifs Médicaux Et Des Technologies De Santé

CJCE: Cour De Justice Des Communautés Européennes

CMS : Concerned Member States

CSP: Code De Santé Publique

DDC: Drug-Devices Combinations

DGCCRF : Direction Générale De La Concurrence, De La Consommation Et De La Répression Des Fraudes

DM: Dispositifs Médicaux

E-CTD : Electronic Common Technical Document

EUIPO : Office De L'Union Européenne Pour La Propriété Intellectuelle

EMA: European Medicine Agency

GCDM :Groupe De Coordination Des Dispositifs Médicaux(*MDCG: Medical Device Coordination Group*)

GMDN : Global Medical Device Nomenclature

INPI : Institut National De La Propriété Industrielle

IUD: Identifiant Unique Des Dispositifs Médicaux (=UDI : *Unique Device Identification*)

IVDR: In Vitro Diagnostic Medical Device Regulation

LPPR: Liste Des Produits Et Prestations Remboursables Par L'Assurance Maladie.

MDD: Medical Device Directive

MDR : Medical Device Regulation

RMS: Reference Member States

OHMI : Office De L'harmonisation Dans Le Marché Intérieur

ON: Organisme Notifié

OTC : Over The Counter

PASS : Etude De Sécurité Post-Autorisation (= *Post Autorisation Safety Study*)

PSUR : Rapports Périodiques Actualisés De Sécurité (= *Periodic Safety Report*)

QPPV Qualified Person Responsible For Pharmacovigilance In UE / Responsable De Pharmacovigilance (En Europe)

UNCAM : Union Nationale Des Caisses d'Assurance Maladie

UE : Union Européenne

Introduction

L'industrie pharmaceutique doit se renouveler constamment en redoublant d'astuces et d'ingéniosité pour pouvoir se démarquer de leurs concurrents et afin de pouvoir proposer de nouvelles solutions de santé aux patients.

D'un côté il existe des besoins très nombreux et croissants en matière de santé et de l'autre côté l'industriel doit développer de nouveaux produits de qualité avec un temps et des ressources limités et encadrés par des règlements très stricts. Un problème d'adéquation entre les biens disponibles et les besoins s'installe, il faut alors choisir quels besoins satisfaire en priorité.

La conception d'un DM et d'un médicament ainsi que leur production, leur mise sur le marché, leur surveillance et leur promotion sont régies par des obligations différentes. Le choix du statut n'est donc vraiment pas négligeable pour l'industriel mais fait bien partie de la stratégie de développement pour créer leur force sur le marché. Le statut d'un produit de santé émane d'abord de la destination et de l'usage du produit. En fonction des résultats de l'analyse des différentes définitions légales, le statut du produit va pouvoir être sélectionné. Pour certains produits, le statut est évident du fait de leur mécanisme d'action. L'EMA a mis en place un manuel pour aider les industriels sur le choix des produits frontières mais pour certains produits, des incertitudes juridiques existent et permettent aux industries pharmaceutiques une certaine liberté dans le choix de la qualification de leur produit. (1) De plus, un nouveau règlement sur les dispositifs médicaux vient préciser certaines règles de classification ainsi que des règles de sécurité accrue.

Ainsi le statut d'un produit de santé est un outil indispensable pour les industriels qui orientent leur stratégie en fonction des réglementations applicables. Cette réflexion sur le choix du statut se fait en amont du développement du produit de santé afin de respecter les exigences que confère le statut lors de la conception du produit ainsi que pour avoir une visibilité sur les ressources à mettre en place et prévoir les futures interactions avec les autorités de santé.

La surveillance française des produits de santé est partagée entre l'ANSM qui reçoit les déclarations des incidents de vigilance et la DGCCRF (Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes) qui contrôle la sécurité des produits de santé directement vendus aux consommateurs. La DGCCRF a un vrai rôle dans la surveillance dans la distribution des produits de santé et des allégations abusives dans le but de protéger les consommateurs.

Cette thèse a pour objectif de répondre à la question quelle est la différence entre un dispositif médical et un médicament et pourquoi ces deux statuts ont-ils lieu d'exister.

Elle est divisée en 3 parties. D'abord comment est attribué le statut juridique de médicament ou de dispositif médical. Ensuite quelles sont les différentes réglementations qui s'appliquent à ces deux statuts. Et enfin dans la dernière partie, des exemples concrets seront abordés concernant les produits frontières qui peuvent posséder les deux statuts sous différentes conditions.

Sommaire

Acronymes6

Introduction8

- I. Attribution d'un statut légal à un produit de santé11
 1. Qu'est ce qui constitue un dispositif médical ?11
 2. Qu'est-ce qu'un médicament ?13
 - a) Définition du médicament13
 - b) Autorisation de mise sur le marché d'un médicament14
 3. Conception et Développement de médicaments et de dispositifs médicaux : quelle est la différence ?17
 - a) Le système de qualité EN ISO 13 485 pour les DM17
 - b) BPF pour les médicaments19
 4. Produit combiné21
 - a) Médicament comportant un dispositif22
 - b) Dispositif médical comportant une substance médicamenteuse24
 5. Vigilance25
 - a) Matériovigilance25
 - b) Pharmacovigilance26
 6. Accès au marché27
 - a) Remboursement des dispositifs médicaux27
 - b) Remboursement des médicaments29
- II. Réglementation concernant la présentation des produits31
 1. Marque ombrelle recouvrant une gamme comportant DM et médicament31
 - a) Propriété industrielle des marques31
 - b) Marque Ombrelles33
 2. Publicité en fonction du statut réglementaire35
 - a) Publicité dédiée à la promotion de médicaments :36
 - b) Publicité dédiée à la promotion des dispositifs médicaux38
 3. Transparence et traçabilité en fonction du statut réglementaire42
 - a) Obligation réglementaire sur l'étiquetage des médicaments et des dispositifs médicaux42
 - b) Nouvelles exigences de sérialisation des médicaments avec le règlement 2016/16144
 - c) Traçabilité des dispositifs médicaux45

III. Des composants soumis à différentes réglementations49

1. Les probiotiques reclassifiés49

a) Evolution réglementaire49

b) Exemple du Bifidobacterium bifidum et Lactobacillus sp utilisés pour rétablir la flore vaginale50

2. Dispositifs médicaux à base de substance50

a) Règle 21 du nouveau règlement50

b) Impact sur les dispositifs à base de substance vendus sans ordonnance52

3. Fluide élasto-visqueux utilisé dans la gonarthrose53

a) Statut de médicament : Hyalgan53

b) Les dispositifs médicaux à base d'acide hyaluronique54

Conclusion57

BIBLIOGRAPHIE :58

I. Attribution d'un statut légal à un produit de santé

Afin de décider si un produit est considéré comme un dispositif médical ou un médicament, il convient d'étudier les points suivants :

- ❖ La **destination du produit** en tenant compte de la manière dont le produit est présenté
- ❖ La méthode par laquelle **l'action principale** souhaitée est réalisée (mode d'action).

1. Qu'est ce qui constitue un dispositif médical ?

Le nouveau règlement européen 2017/745 définit un « dispositif médical » comme (2) :

*«tout instrument, appareil, équipement, matière, logiciel, implant, réactif, destiné par le fabricant à être utilisé, **seul ou en association**, chez l'homme pour **l'une ou plusieurs 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 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, (groupes de produits n'ayant pas de destination médicale : définis dans l'Annexe XVI) et de ceux visés au premier alinéa du présent point. »

Dans le cas d'un dispositif médical, conformément à sa définition et contrairement aux médicaments, l'utilisation principale doit être réalisée de manière non pharmacologique, non immunologique ou non métabolique. Le mécanisme d'action est souvent physique (action mécanique, barrière physique, remplacement ou soutien des organes ou des fonctions du corps). Le dispositif médical sera donc composé d'un biomatériau non vivant qui aura des fins

thérapeutiques ou non et qui devra répondre à des exigences de biocompatibilité quand il est destiné à interagir avec le corps humain.

Les dispositifs médicaux dans l'UE doivent subir une **évaluation de la conformité** pour démontrer qu'ils répondent aux exigences légales en matière de sécurité et de performance. Les États membres de l'UE peuvent désigner des organismes notifiés agréés pour mener des évaluations de la conformité. La participation d'un organisme notifié est obligatoire pour les dispositifs médicaux supérieurs à la classe I (Is, Im, IIa, IIb et III). La classification du dispositif médical est proportionnelle à son niveau de risque.

L'évaluation de la conformité implique un audit du système qualité du fabricant fondé sur la norme EN ISO 13485 et, en fonction du type et de la classe du dispositif, un examen de la documentation technique du fabricant sur la sécurité et les performances du dispositif.

Les fabricants peuvent apposer le **marquage CE (Conformité Européenne)** sur un dispositif médical une fois qu'il a passé avec succès une évaluation de conformité.

À compter de Mai 2020, le paysage juridique changera considérablement en Europe du fait de l'adoption d'un nouveau règlement sur les dispositifs médicaux (MDR) 2017/745 /CE. Cette législation introduit de nouvelles responsabilités pour les autorités nationales compétentes, ainsi que de nouvelles obligations pour chaque opérateur économique intervenant dans le traitement de dispositifs sur le marché européen. (2)

La Commission européenne a décidé de séparer les actes législatifs des dispositifs de diagnostic in vitro (IVDR), ces derniers étant couverts par le règlement 2017/746 / CE. Les deux règlements sont entrés en vigueur en mai 2017 et prévoient une période de transition échelonnée :

- ❖ Une transition de trois ans et s'appliquera pleinement à partir du 26 mai 2020 au MDR
- ❖ Une période de transition de cinq ans s'appliquera pleinement à compter du 26 mai 2022 à l'IVDR.

Pendant la période de transition, les fabricants peuvent mettre des dispositifs sur le marché en vertu des directives européennes en vigueur 93/42/CE, également dénommées «MDD» (3) ou sous la nouvelle réglementation s'ils se conforment pleinement à elle.

Après la date de l'implémentation du nouveau règlement, il ne sera plus possible d'accorder un certificat (nouveau ou renouvelé) par un organisme notifié au titre du MDD actuel.

Néanmoins si le certificat est délivré avant Mai 2020, il sera toujours possible de mettre des appareils sur le marché avec des certificats MDD délivrés par un organisme notifié jusqu'à sa date d'expiration qui dans certains cas pourra aller jusqu'au 26 mai 2024 maximum.

En Europe, le passage du MDD (Medical Device directive) au MDR (Medical device regulation) constitue un énorme changement de cadre juridique pour les fabricants de dispositifs médicaux, et couvre tous les aspects de la mise sur le marché des produits ainsi que de la gestion et de la maintenance de leur cycle de vie.

Pour les lister, voici les principaux changements entre MDR et MDD:

- ❖ La refonte complète d'Eudamed : les fabricants vont devoir introduire dans la base de données l'identification unique de leurs dispositifs médicaux (UDI), un certain nombre de nouvelles données et des obligations d'enregistrement (opérateurs économiques, les détails de leur dispositif médical, certificats, incidents, enquêtes cliniques)
- ❖ L'introduction d'un examen par un groupe d'experts pour certains dispositifs à haut risque et les nouveaux DM de classe III.
- ❖ L'introduction de la responsabilité du fabricant spécifique aux dispositifs médicaux, les représentants autorisés seront conjointement et solidairement responsables des dispositifs qu'ils représentent.
- ❖ L'accent sur les substances préoccupantes (nanomatériaux, CMR, perturbateurs endocriniens).
- ❖ L'introduction de règles plus strictes pour les investigations cliniques et l'alignement sur le règlement concernant les essais cliniques.
- ❖ L'introduction de règles détaillées pour l'exécution et les résultats de la surveillance après commercialisation (y compris le suivi clinique après commercialisation).
- ❖ Les règles de désignation des organismes notifiés ont été resserrées. Les procédures de vigilance et de surveillance après commercialisation sont plus exigeantes.
- ❖ Modification de l'étiquetage (étiquetage / notice), par exemple des avertissements concernant les risques liés aux aiguilles et aux formes tranchantes.

2. Qu'est-ce qu'un médicament ?

a) Définition du médicament

Une jurisprudence abondante existe sur la définition du médicament. La définition du médicament est un concept évolutif. Elle change en fonction de l'avancée scientifique, des attentes des patients, de l'évolution de la société ainsi que par l'arrivée de nouveaux statuts comme celui du dispositif médical entre autres.

Elle permet de garantir la sécurité d'usage des médicaments et de préserver la santé publique. La qualification d'un produit en médicament induit que sa fabrication et sa distribution seront réservées à des personnes qualifiées.

La définition du médicament est inscrite dans le CSP à l'article L5111-1 :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-

mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. »

Cette définition permet de requalifier un produit en médicament dans 3 les cas suivants

- **Médicament défini par sa présentation :**

Il suffit que le produit soit présenté comme ayant des propriétés préventives ou curatives pour être requalifié en médicament. Toutes les allégations de santé faites à un produit et les caractéristiques de sa présentation dans son ensemble qu'ils soient implicites ou explicites peuvent le faire basculer dans la définition du médicament.

La CJCE dans son arrêt Van Bennekom de 1983 introduit la notion de consommateur moyennement avisé comme critère de référence. (4)

- **Médicament défini par sa fonction**

Ainsi, tout produit contenant une substance ayant un effet physiologique dépendant d'une activité pharmacologique immunologique ou métabolique connu sera généralement classé comme médicament indépendamment de la présence ou de l'absence d'allégations sur l'emballage ou la notice d'utilisation du produit.

- **Médicament défini par sa composition**

Il s'agit des produits diététiques visés au deuxième paragraphe, leur composition leur confère des propriétés particulières au produit. Cette définition est spécifique du droit français. Ces produits diététiques seront reclassifiés en médicament si le produit n'est pas un constituant normal de l'alimentation et s'ils présentent des propriétés spéciales réelles.

b) Autorisation de mise sur le marché d'un médicament

Le statut médicament est un statut contraignant. Il est sous la responsabilité pharmaceutique et doit respecter les exigences du circuit de distribution. Pour pouvoir commercialiser son médicament, un laboratoire pharmaceutique devra obtenir une AMM en fonction de la procédure qu'il aura choisi.

Pour obtenir l'AMM, un dossier complet doit être soumis à l'autorité sanitaire. Le format exigé par les autorités de santé et le format CTD. Il se divise en 5 modules différents.

Les modules 2, 3, 4 et 5 sont les mêmes pour toutes les régions du monde.

Le module 1 est spécifique à chaque région. Les documents requis peuvent différer.

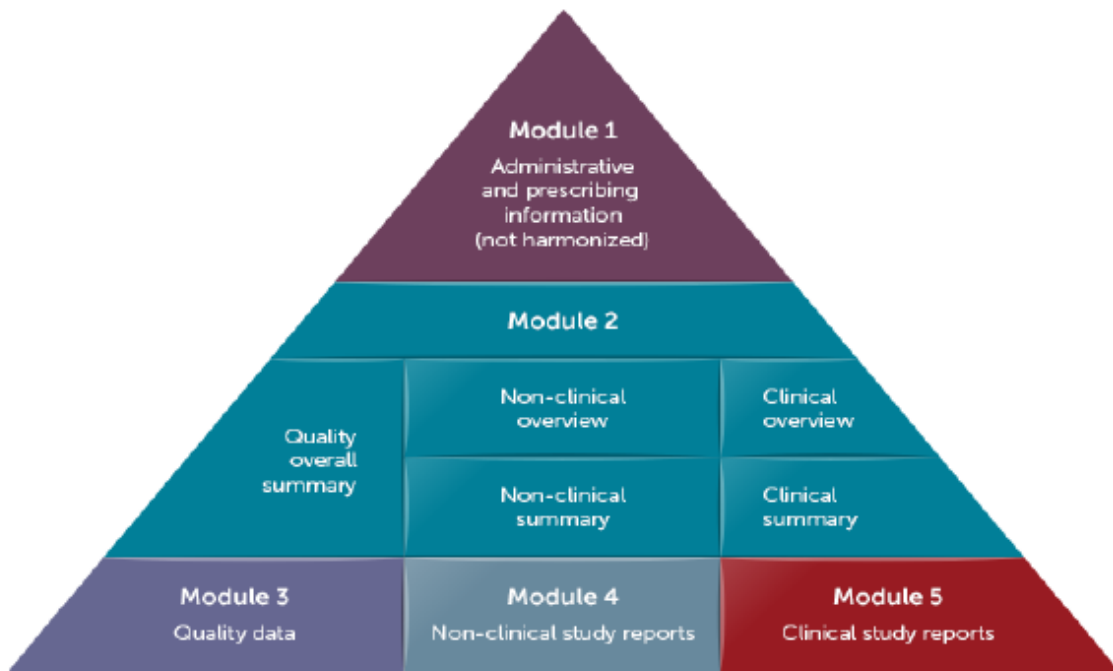


Figure 1: Structure du dossier CTD. Source : <https://www.certara.com/> (5)

La procédure centralisée

La procédure centralisée permet d'avoir une autorisation valable dans l'ensemble des pays de l'union européenne. Le médicament ne doit pas avoir obtenu d'AMM dans un état membre.

Le laboratoire est obligé de passer par une procédure centralisée lorsque le médicament fait partie de l'annexe de la directive 726/2004:

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

La procédure centralisée permet au titulaire de l'AMM de commercialiser le médicament et de le mettre à la disposition des patients et des professionnels de santé dans toute l'UE sur la base d'une AMM unique.

Les entreprises souhaitant commercialiser un médicament éligible à la procédure d'autorisation centralisée déposent leur demande directement auprès de l'Agence

européenne des médicaments (EMA). L'EMA est responsable de la validation et de l'évaluation scientifique de la candidature.

Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'EMA procède à une évaluation scientifique de la demande et émet une recommandation sur l'autorisation ou non du médicament.

Le délai pour la procédure d'évaluation est de 210 jours, sous réserve qu'il n'y ait pas de questions supplémentaires devant être traitées. L'EMA transmettra son avis à la Commission européenne pour entamer la phase de prise de décision. En cas d'avis favorable, la commission doit notifier et publier l'AMM dans les 90 jours. (6)

La procédure de reconnaissance mutuelle

Pour être éligible à la procédure de reconnaissance mutuelle, un médicament doit avoir déjà reçu une AMM dans un pays de l'UE.

Des dispositions de base pour la mise en œuvre de la procédure de reconnaissance mutuelle prévue par la directive 2001/83 /CE ont été prises dans tous les pays de l'UE (7)

Une demande de reconnaissance mutuelle peut être adressée à un ou plusieurs pays de l'UE. Les demandes soumises doivent être identiques et tous les pays de l'UE notifiés. L'État membre de référence (RMS) est alors chargé de la transmission de son rapport préliminaire aux états membres concernés (CMS).

Ce processus d'évaluation peut prendre jusqu'à 210 jours et se termine par l'octroi d'une AMM dans les pays concernés. Les États membres concernés disposent alors d'un délai de 90 jours pour reconnaître la décision de l'État membre de référence, ainsi que le résumé des caractéristiques du produit, l'étiquetage et l'emballage. Les autorisations nationales de mise sur le marché sont accordées dans un délai de 30 jours.

Si un pays refuse de reconnaître l'autorisation nationale d'origine, la question est renvoyée à un groupe de coordination (CMDh) qui devrait parvenir à un consensus dans les 60 jours. Si aucun n'est atteint, la procédure est soumise au comité scientifique approprié de l'EMA (CHMP), pour arbitrage. L'avis du comité EMA est ensuite transmis à la Commission. (8)

La procédure décentralisée

La procédure décentralisée a été introduite par la directive 2004/27 (9). Elle permet l'évaluation commune d'une demande présentée simultanément à plusieurs États membres. L'un des États membres sera choisi comme État membre de référence (RMS). Il fera le lien entre le demandeur d'AMM et les états membres concernés.

Le RMS a 70 jours pour transmettre son rapport d'évaluation préliminaire aux états membres concernés (CMS)

Si un pays refuse d'approuver l'évaluation, la question est renvoyée à un groupe de coordination qui devrait parvenir à un consensus dans les 60 jours. Si aucun consensus n'est atteint, la procédure est soumise au comité scientifique approprié de l'EMA (CHMP), pour

arbitrage. L'avis du comité CHMP est ensuite transmis à la Commission Européenne. À la fin de la procédure, le projet de rapport d'évaluation, le RCP, l'étiquetage et la notice, tels que proposés par l'État membre de référence, sont approuvés par les autres États membres concernés.

La procédure nationale

La procédure nationale permet l'obtention d'une AMM dans un seul pays.

La procédure nationale ne peut être utilisée que si le médicament ne dispose pas déjà d'une AMM dans un autre État membre de l'UE. Le temps d'évaluation est de 210 jours. Cette procédure est de moins en moins utilisée car ne permet d'accéder qu'au marché d'un seul pays.

3. Conception et Développement de médicaments et de dispositifs médicaux : quelle est la différence ?

Les bonnes pratiques de fabrication pour les médicaments et la norme harmonisée européenne EN ISO 13485 sont tous les deux des systèmes qualité. Cependant, il existe des différences entre la conformité aux réglementations relatives aux systèmes de qualité des bonnes pratiques de fabrication (BPF) actuelles et la certification ISO.

Les BPF sont une exigence réglementaire imposée par la loi. Les normes harmonisées (EN-ISO) sont des certifications volontaires et le fabricant reste libre de les appliquer ou non, pour ses opérations ou ses stratégies de développement.

Pourtant l'objectif de ces deux systèmes de qualité est similaire, ils permettent de définir les critères de sécurité et ont pour finalité d'avoir des produits de qualité, fiables et reproductibles.

a) Le système de qualité EN ISO 13 485 pour les DM

Une norme est « *un document qui définit des exigences, des spécifications, des lignes directrices ou des caractéristiques à utiliser systématiquement pour assurer l'aptitude à l'emploi des matériaux, produits, processus et services* ». (10)

Bien que les normes européennes harmonisées ne soient pas obligatoires, elles sont hautement recommandées et sont des preuves de respect des exigences essentielles comme l'indique le MDR (Medical Device Regulation) :

« *Compte tenu du rôle important de la normalisation dans le domaine des dispositifs médicaux, le respect des normes harmonisées (...) devrait être un moyen pour les fabricants de prouver qu'ils respectent les exigences générales en matière de sécurité et de performances et les autres exigences légales* »(2)

Les différents organismes de normalisation se divisent en plusieurs niveaux :

- Au niveau international : l'ISO fait la promotion de normes industrielles et commerciales mondiales. 163 pays sont impliqués dans la rédaction des normes ISO, le secrétariat principal est basé en Suisse.
- Au niveau Européen : 3 comités travaillent sur l'harmonisation des normes dans l'Union Européenne
 - Le CEN (Comité Européen de Normalisation) et
 - Le CENELEC (comité européen de normalisation en électronique et électrotechnique)
 - l'ETSI (European Telecommunications Standards Institut)
- Au niveau Français : L'AFNOR (Association Française de Normalisation) défend la France auprès de l'ISO et du CEN.

Une norme harmonisée au niveau européen est une norme adoptée par le CEN, le CENELEC, ou l'ETSI et rédigée dans le cadre d'un mandat octroyé par la Commission Européenne. Une fois adoptée, les références de ces normes harmonisées sont publiées au Journal Officiel de l'Union Européenne. Les normes EN correspondent aux normes harmonisées du Comité Européen de Normalisation.

Les normes harmonisées sont ensuite retranscrites à l'identique au niveau des états membres. En France, l'AFNOR transforme les normes « EN » en « NF EN ».

Le fabricant doit planifier et maîtriser la conception et le développement du produit. La norme harmonisée correspondant au management du système de la qualité est la norme EN ISO 13485:2016 : Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires

L'EN ISO 13485 a fait l'objet d'un accord international et définit un moyen de prendre en compte les différentes réglementations. Comme les autres normes, ISO 13485 n'est pas loi. C'est une norme volontaire et n'est techniquement pas requise pour un système de management de la qualité. Bien que la norme EN ISO 13485 ne soit pas une obligation de la MDD, elle permet de prouver la conformité des principales exigences concernant la mise en œuvre du système de management de la qualité en Europe.

ISO 13485 est délivrée par les organismes notifiés. Une évaluation très minutieuse du système de gestion de la qualité de l'entreprise par l'organisme notifié, associée à l'examen de la documentation technique requise, est un élément majeur que l'organisme notifié prend en compte pour délivrer le certificat de conformité à l'entreprise.

La dernière version de la norme EN ISO 13485-2016 spécifie l'importance de relier les processus de conception et la gestion des risques tout au long du cycle de vie du DM.

Pour maîtriser cette conception, 3 processus doivent être détaillés :

❖ **Les données d'entrée et planification de la conception**

Ces données d'entrée correspondent aux exigences relatives à la fonction et à la performance attendue du dispositif

- Besoin médical et exigences des utilisateurs
- Exigences réglementaires
- Exigences de conception

Par exemple les données d'entrées comprennent la définition du produit, la stérilisation, conditionnement, l'évaluation bibliographique clinique, les analyses de risques (identification des dangers).

- ❖ **La vérification de la conception**, elle permet de répondre aux risques identifiés en données d'entrée
 - Mise au point des prototypes
 - Essais in vitro, essais in vivo chez l'animal : performances et sécurité (test mécanique, biocompatibilité)
 - Essais vieillissement, stérilisation.

- ❖ **La validation de la conception**, elle permet de s'assurer que le produit résultant est apte à satisfaire aux exigences pour l'usage prévu
 - Les données d'entrée correspondent aux données de sortie
 - Evaluation clinique si applicable (ex : dispositif innovant)

c) BPF pour les médicaments

Le premier guide européen des BPF a été publié en 1991, il a été le résultat du travail en commun des 12 membres de la Communauté Européenne et l'arrêté du 20 janvier 1992 relatif aux bonnes pratiques de fabrication les rend obligatoire en France (11). Il forme un cadre déterminant les exigences et les objectifs à atteindre en termes de fabrication de médicaments.

Les BPF, sont "*l'élément d'assurance de la qualité qui garantit que les médicaments sont fabriqués et contrôlés de façon cohérente selon les normes de qualité adaptées à leur emploi*" (12). Il s'agit d'une obligation de moyens et de résultats de la qualité d'un produit donné. Elles ont valeur de loi et aujourd'hui il existe deux textes juridiques qui établissent les principes et lignes directrices des BPF pour les médicaments à usage humain dans l'UE:

- Directive 2003/94/CE de la commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain (13)
- Règlement délégué 1252/2014 de la commission du 28 mai 2014 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 novembre 2001 en ce qui concerne les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des substances actives des médicaments à usage humain (14)

Ces textes fournissent les exigences minimales qu'un fabricant de produits pharmaceutiques ou alimentaires doit respecter pour garantir que les produits sont de haute qualité et ne présentent aucun risque pour le patient.

Les États membres doivent également tenir compte des procédures communautaires relatives aux inspections des fabricants et à l'échange d'informations. Les autorités compétentes doivent donc mettre en place des inspections répétées décrites dans l'article 111 de la directive 2001/83. Ils sont amenés à procéder à des contrôles, prélever des échantillons et à prendre connaissance de tous les documents du fabricant se rapportant à l'objet des BPF.

Les lignes directrices de l'UE sur les BPF (EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice guidelines) fournissent une interprétation de ces principes et lignes directrices, complétées par une série d'annexes qui modifient ou étendent les lignes directrices détaillées pour certains types de produits, ou fournissent des orientations plus spécifiques sur un sujet particulier. (15)

Les lignes directrices sont divisées en 4 parties :

- Partie I - Exigences fondamentales pour les médicaments ; cette partie comporte 9 chapitres principaux :
 - Le système de qualité pharmaceutique
 - Le personnel.
Les postes clés comprennent les postes de pharmacien responsable, de chef du département de production et de chef du département du contrôle de la qualité.
Le personnel doit être qualifié et formé.
 - Le local et équipement
Les locaux et le matériel doivent être situés, conçus, construits, adaptés et entretenus pour la fabrication.
Les flux doivent être maîtrisés ainsi que l'éclairage, la température, l'humidité, la ventilation, l'entrée d'insectes et d'autres animaux.
Le matériel doit être qualifié.
 - La documentation
Toute transmission se fait obligatoirement par écrit
Les documents relatifs à un lot sont conservés au moins 1 an après péremption et 5 ans après libération du lot.
 - La production
Les zones sont définies afin de gérer les flux dans le but de prévenir des contaminations croisées.
Le dossier de lot est constitué au fur et à mesure de la production et des contrôles sont réalisés en cours et en fin de la production.
 - Contrôle qualité
Il vérifie la conformité du médicament et est garant de sa fiabilité des résultats et de sa traçabilité.
 - Activités externalisées
Les sous-traitants sont audités et répondent à un cahier des charges précis et argumenté.
Les charges et responsabilités sont contractuelles.
 - Plaintes et rappel de produits
Tout fabricant doit mettre en place une procédure de traitements et de réclamations ainsi qu'un système de rappels de lots rapide et efficace.
Tout défaut de fabrication doit être signalé aux autorités compétentes.
 - Auto-inspection
Elles doivent être périodiques et doivent faire l'objet d'un compte-rendu.
Les auto-inspections permettent de s'assurer du respect des BPF et peut proposer des mesures correctives.
- Partie II dédiée aux principes actifs pharmaceutiques
- Partie III dédiée aux documents liés aux BPF
- Partie IV - Exigences BPF pour les médicaments de thérapie innovante

4. Produit combiné

Environ un tiers de tous les produits médicaux en cours de développement aujourd'hui sont des produits combinés. Il s'agit d'un domaine de croissance rapide et de grandes opportunités pour les fabricants de dispositifs médicaux (16).

On appelle produit combiné une association entre deux produits de santé répondant à des statuts réglementaires différents. Le statut qui prime correspond à celui ayant l'action principale du produit de santé.

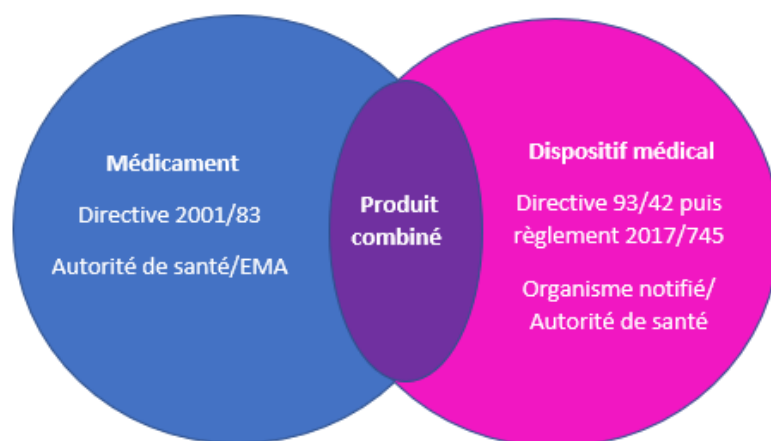


Figure 2: réglementation applicable des produits en fonction de leur statut

Donc il sera :

- Soit un médicament avec l'obtention d'une AMM si l'action principale est pharmacologique, métabolique ou immunologique. La procédure d'AMM est alors sous le contrôle de l'autorité compétente c'est-à-dire l'EMA en cas de procédure centralisée ou les autorités de santé nationales pour les procédures décentralisées, de reconnaissance ou nationales.
- Soit un dispositif médical si l'action principale est mécanique. Il sera évalué par un organisme notifié avec apposition d'un marquage CE. En général la substance médicamenteuse utilisée pour ces DM est d'un usage médical bien établi mais son mode d'administration ne l'est pas ce qui signifie que le développement pour intégrer cette substance médicamenteuse doit être adapté pour prouver la qualité, la sécurité et l'efficacité lors de son utilisation.

a) Médicament comportant un dispositif

Les informations sur le dispositif d'un médicament combiné à un DM doivent être clairement structurées et conformes au format e-CTD lors de la soumission de l'AMM aux autorités compétentes.

Le dispositif est évalué dans le module 3 du dossier CTD,

- La section 3.2.P contient des informations sur les aspects de qualité spécifiques au produit liés au dispositif et pertinents pour la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament.
- La section 3.2.R contient les informations pertinentes relatives à la démonstration de la conformité du dispositif avec l'Annexe 1 du MDR, par exemple l'opinion de l'organisme notifié, le certificat de conformité et la déclaration de conformité du fabricant du dispositif.

Cette obligation de respecter l'annexe 1 du MDR fait intervenir un organisme notifié à partir de mai 2020. Ce qui engendre des délais rudes à respecter pour les industriels qui n'ont pas encore d'organisme notifié.

L'EMA a publié un document en Mai 2019 sur les exigences qualité pour les médicaments combinant dans leur formule un dispositif médical. (17)

Ce guide différencie les médicaments combinant un dispositif intégral et les médicaments combinant un dispositif non intégral.

Pour les **médicaments combinant un dispositif médical intégral**, ils relèvent des deuxième et troisième alinéas de l'article 1 paragraphe 8 et 9 du MDR. Ces articles décrivent les deux types de médicament combiné à un dispositif médical intégral autorisés dans le cadre du médicament :

« 8. Tout dispositif qui, lors de sa mise sur le marché ou de sa mise en service, incorpore comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, serait considérée comme un médicament au sens de l'article 1er, point 2), de la directive 2001/83/CE, notamment un médicament dérivé du sang ou du plasma humains au sens de l'article 1er, dont l'action est accessoire à celle du dispositif, est évalué et autorisé conformément au présent règlement. En revanche, si l'action de cette substance est essentielle et non accessoire à celle du dispositif, le produit intégral est régi par la directive 2001/83/CE ou par le règlement (CE) no 726/2004 du Parlement européen et du Conseil, selon le cas. Dans ce cas, les exigences générales en matière de sécurité et de performances établies à l'annexe I du présent règlement s'appliquent pour ce qui est de la sécurité et des performances de la partie qui constitue le dispositif.

9. Tout dispositif qui est destiné à l'administration d'un médicament au sens de l'article 1er, point 2), de la directive 2001/83/CE, est régi par le présent règlement, sans préjudice des dispositions de ladite directive et du règlement (CE) no 726/2004 pour ce qui concerne le médicament. En revanche, si le dispositif destiné à l'administration d'un médicament et le médicament sont mis sur le marché de telle sorte qu'ils forment un produit intégral unique qui

est destiné à être exclusivement utilisé dans l'association donnée et qui n'est pas réutilisable, ce produit intégral unique est régi par la directive 2001/83/CE ou par le règlement (CE) no 726/2004, selon le cas. Dans ce cas, les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I du présent règlement s'appliquent pour ce qui est de la sécurité et des performances de la partie du produit intégral unique qui constitue le dispositif. »
(2)

Ces médicaments combinant un dispositif médical intégral sont donc sous catégorisés en deux types

→ Les dispositifs qui, lorsqu'ils sont mis sur le marché ou mis en service, incorporent, en tant que partie intégrante, une substance qui, si elle était utilisée séparément, serait considérée comme un médicament, à condition que l'action de la substance soit principale (paragraphe 8)

→ Les dispositifs destinés à administrer un médicament, lorsqu'ils forment un seul et même produit destiné exclusivement à être utilisé dans la combinaison donnée et qui ne sont pas réutilisables (paragraphe 9). En règle générale, ces appareils ont des fonctions de mesure ou de distribution.

L'EMA recommande donc que l'autorité compétente pour la réglementation des médicaments évalue les aspects de sécurité et de performances du dispositif en relation avec la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, et que, selon le cas, l'organisme notifié évaluera les exigences générales de sécurité et de performance pertinentes.

Par exemple, les dispositifs médicaux dans les médicaments combinant un dispositif médical intégrés peuvent être :

- Des dispositifs qui délivrent le produit sur le site d'action (Les compte-gouttes sur le dessus du récipient délivrant les gouttes pour les yeux ou l'embout buccal sur le dessus des bombes aérosols pour les sprays pour la gorge.)
- Seringues, stylos et injecteurs préremplis à dose unique.
- Des stylos multidoses et des injecteurs contenant une cartouche préremplie lorsque la cartouche ne peut pas être remplacée et que le stylo n'est pas conçu pour une utilisation ultérieure avec une nouvelle cartouche
- Dispositifs intra-utérins libérant des médicaments qui sont préassemblés et non réutilisables
- Les inhalateurs à poudre sèche qui sont assemblés avec le composant médicinal et prêts à être utilisés avec une dose unique ou des doses multiples, mais ne peuvent pas être remplis à nouveau lorsque toutes les doses sont prises

Les **médicaments combinant un dispositif médical non intégral** sont les médicaments pour lesquels deux ou plusieurs composants distincts (médicament et dispositif) ne sont pas physiquement intégrés au cours de la fabrication, mais dans lesquels le médicament et le dispositif spécifique sont combinés pour l'administration.

Dans ce cas, les dispositifs n'entrent pas dans le champ d'application de l'article 1 paragraphe 8 et 9 du MDR et devront porter le marquage CE.

Des exemples de dispositifs médicaux dans les médicaments combinant un dispositif médical non intégrales peuvent être :

- Dispositifs d'administration orale (par exemple, tasses, cuillères, seringues)
- Aiguilles à injection et aiguilles à filtre
- Stylos et injecteurs rechargeables (par exemple, en utilisant des cartouches)
- Inhalateurs de poudre sèche réutilisables.
- Nébuliseurs, vaporisateurs
- Pompes pour l'administration de médicaments
- Distributeurs de tablettes électroniques

d) Dispositif médical comportant une substance médicamenteuse

Lorsque le dispositif médical comprend une substance médicamenteuse à action accessoire, il répond à la règle 13 de l'annexe IX de la MDD.

« Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, si elle est utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1er de la directive 2001/83/CE et qui est susceptible d'agir sur le corps par une action accessoire à celle des dispositifs font partie de la classe III. » (3)

Les exigences relatives aux produits combinés sont traitées dans le guide MEDDEV 2.1 / 3 rev 3.

Contrairement aux médicaments combinés, il n'y a pas de différence fondamentale concernant les dispositifs combinés entre la MDD et le MDR.

La directive 93/42 comme le règlement 2017/45 exigent des organismes notifiés qu'ils demandent l'avis d'une autorité compétente sur la qualité et la sécurité des substances médicinales incorporées dans des dispositifs médicaux qui ont une action accessoire à l'action du dispositif. L'organisme notifié devrait tenir dûment compte de l'avis scientifique lors de la prise de sa décision de certification.

L'EMA est l'autorité compétente pour les substances dérivées du sang ou du plasma humain ou les médicaments entrant dans le champ d'application de la procédure centralisée. Les organismes notifiés peuvent également consulter l'EMA pour d'autres substances, par exemple si elle a déjà évalué un médicament contenant la même substance active.

Pour les autres médicaments, l'avis des autorités compétentes est requis. L'ANSM a publié « un avis au demandeur » qui permet de standardiser les demandes et facilite l'examen de l'ANSM (18).

Lorsque la substance ajoutée est autre que dérivée du sang ou du plasma humain ou de cellules ou de tissus viables, l'ANSM peut être sollicitée pour les trois cas de figure suivants :

- Ajout dans un DM d'une substance sans AMM en France.

- Ajout dans un DM d'une substance avec une AMM en France pour une autre utilité que celle revendiquée dans le dispositif.
- Ajout dans un DM d'une substance autre que dérivée du sang ou plasma humain ou cellules ou tissus viables ayant une AMM en France pour l'utilité revendiquée dans le dispositif.

L'ANSM rendra son avis seulement si le dispositif incorporant la substance ne fait pas l'objet d'une demande d'avis en cours auprès d'une autre autorité compétente dont l'EMA.

L'organisme notifié doit tenir compte de l'avis de l'autorité compétente et utiliser son jugement soit pour approuver soit pour rejeter le produit. L'ON doit prendre en considération tous les aspects bénéfice/risque dans l'utilisation prévue du produit. Certaines suggestions de l'autorité compétente peuvent être adoptées par le fabricant pour rendre le produit acceptable.

5. Vigilance

La vigilance est indispensable après l'entrée sur le marché du produit de santé. Elle permet de surveiller les effets indésirables et les incidents liés à l'utilisation du produit de santé et permet d'éviter qu'ils ne se reproduisent.

a) Matériorivigilance

La Matériorivigilance s'applique à tous les dispositifs médicaux marqués CE et a pour objet la surveillance des incidents ou des risques d'incident résultant de l'utilisation des dispositifs médicaux après leur mise sur le marché. Elle implique la collecte et l'évaluation d'informations sur les propriétés des dispositifs médicaux lors de leur utilisation (sécurité, qualité, durabilité, performances), la mise en œuvre des actions correctives requises pour le dispositif si nécessaire ainsi que la planification et la mise en œuvre de mesures de sécurité sur le marché. Tous les opérateurs (par exemple fabricants, importateurs, grossistes, détaillants) sont tenus de participer à la surveillance des produits et de maintenir un système d'observation des produits qui fonctionne.

Un correspondant local de matériovigilance (CLMV) est désigné au sein des établissements publics et privé de santé ainsi qu'au sein des associations distribuant des dispositifs à domicile, Le CLMV doit être enregistré auprès de l'ANSM (article R 512-12 du CSP.)

Les missions du CLMV sont de :

- Sensibiliser les utilisateurs de DM à la MV
- Enregistrer, analyser et valider les incidents
- Transmettre les incidents ou risques d'incidents à l'ANSM
- Informer les fabricants des incidents ou risques d'incidents
- Information de l'EFG (Etablissement français des greffes) de tout signalement dû à des DM utilisés dans la collecte, la préparation, la conservation d'éléments et produits du corps humain

- Suivi des alertes de sécurité sanitaire diffusées par l'ANSM et les fabricants

Les fabricants ont l'obligation de mettre en place un plan de surveillance après commercialisation qui doit être proactive lors de la collecte et de l'analyse de données cliniques pour confirmer sécurité et la performance du dispositif médical durant son cycle de vie et détecter les effets secondaires inconnus et les risques émergents

La MDD (Medical Device Directive) impose la déclaration obligatoire d'incidents survenant autour des DM dans les cas suivants :

- Lors de menace pour la santé publique immédiate, la déclaration doit se faire à l'autorité compétente dans un délai maximum 2 jours
- Lors de la mort ou de la dégradation grave de l'état de santé dans un délai maximum de 10 jours
- Et tous incidents graves dans les 30 jours. Ce délai est modifié en 15 jours dans la MDR (Medical Device Regulation)

Sauf urgence, le fabricant doit déclarer les actions correctives à l'autorité compétente avant de les mettre en œuvre.

La nouvelle réglementation ajoute des obligations supplémentaires pour les fabricants :

- Ils devront déclarer via Eudamed les incidents.
- Un rapport périodique de sécurité est à réaliser et à transmettre aux autorités pour les incidents graves répétés dont la cause est identifiée ou une action corrective a été mise en œuvre ou les incidents sont fréquents et bien documentés
- Le fabricant devra signaler toute augmentation statistiquement significative (trend reporting) de la fréquence ou la sévérité des incidents non graves, ou des effets indésirables attendus qui peuvent avoir un impact sur la balance bénéfique/risque. La méthode pour déterminer la significativité, la période d'observation et la gestion de ces incidents doivent être formalisées dans le plan de PMS.

e) Pharmacovigilance

Le titulaire d'AMM dans l'Union européenne doit désigner une personne qualifiée QPPV (qualified person for pharmacovigilance) qui sera responsable des activités de pharmacovigilance et devant justifier de qualifications appropriées en pharmacovigilance.

L'objectif de la pharmacovigilance est d'améliorer la santé et la sécurité publique pour tout ce qui concerne l'utilisation des médicaments. En effet les effets indésirables sont considérés parmi les 10 premières causes de mortalité.(19)

La pharmacovigilance repose sur l'obligation légale pour certains professionnels de santé de notifier à un centre régional de pharmacovigilance tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament. Elle est décrite dans le Code de santé publique à l'article R5121-161.

Les notifications se font directement aux autorités de santé par Eudravigilance sous le format E2B. Les délais dépendent du critère de gravité :

- Pour les effets indésirables graves, la notification doit se faire dans les 15 jours
- Pour les effets indésirables non graves, la notification doit se faire dans les 90 jours

L'imputabilité d'un médicament dans la survenue d'un effet indésirable est évaluée grâce à un algorithme permettant d'établir une graduation de la relation de causalité entre la survenue de l'effet indésirable et l'administration du médicament. Les paramètres d'évaluation sont la sémiologie et la chronologie.

Les bonnes pratiques de pharmacovigilance sont publiées sur le site de l'EMA. Elles comprennent 16 modules couvrant les principaux processus de pharmacovigilance. Les modules numéros XI, XII, XIII et XIV restent nuls car les sujets prévus ont été abordés par d'autres documents et textes de lois. (20)

Dans le module V se trouve le plan de gestion de risques (**PGR**) qui est spécifique pour chaque médicament. Le PGR doit identifier tous les risques liés à l'utilisation d'un médicament, ils doivent être évalués et minimisés et si nécessaire un plan de communication doit être élaboré. L'efficacité des activités de minimisation des risques doit aussi être évaluée.

Dans le module VII se trouve la description des rapports périodiques de sécurité (**PSUR**). Les PSUR fournissent une évaluation du rapport bénéfice/risque d'un médicament à des moments définis après son autorisation. Son objectif est de présenter une analyse complète du rapport bénéfice / risque du médicament, en tenant compte des nouvelles informations de sécurité.

Une évaluation du **PSUR** déterminera si des investigations sont nécessaires, ou si une action est nécessaire pour protéger la santé publique (par exemple une mise à jour des informations fournies aux professionnels de santé et aux patients).

Dans le module VIII sont décrites les études de sécurité post-autorisation **PASS** (post autorisation safety study). Ces études sont conduites pour un médicament ayant une AMM dont l'objectif principal est de quantifier un risque afin de confirmer son profil de sécurité. Les PASS sont mises en place par le titulaire de l'AMM ou peuvent être imposées par les autorités de santé, une PASS peut être une condition de l'obtention de l'AMM par exemple.

6. Accès au marché

En France, le système de santé est solidaire. Si un produit de santé est considéré comme bénéfique pour une population, il pourra être pris en charge par les établissements de santé.

a) Remboursement des dispositifs médicaux

Pour pouvoir être éligible à un remboursement un dispositif médical doit avoir obtenu son marquage CE. Son dossier pourra alors être pris en charge par l'assurance maladie.

Remboursement des dispositifs médicaux dépendant de la liste des produits et prestations remboursables.

Les DM concernés sont ceux délivrés en ville et ceux inscrits sur la liste en sus des GHS (groupement homogène de séjour).

Le taux de remboursement théorique des DM inscrits à la LPP est unique et de 60%

Pour y être éligible, le DM doit être à usage individuel et utilisé pour ou pendant la réalisation d'un acte par un professionnel de santé et dont la fonction s'exerce au-delà de l'intervention du professionnel. La décision d'inscrire un dispositif sur la LPPR est une décision du Ministre chargé de la Sécurité sociale et du Ministre chargé de la Santé après avis de la CNEDiMTS. C'est au fabricant ou distributeur que revient l'initiative de la demande de prise en charge.

La CNEDiMTS est la commission de la HAS qui évalue et rend un avis en vue de l'inscription des produits sur la LPPR.

L'inscription est effectuée soit sous forme de nom de marque, soit par la description générique.

➤ Inscription par nom de marque

Lors d'une première demande d'inscription, la CNEDiMTS donne son avis sur le service attendu du dispositif. Un service attendu insuffisant correspond à un avis défavorable de remboursement. L'avis de la CNEDiMTS comprend également l'évaluation de la population cible selon la ou les indications retenue(s).

Si le service attendu est suffisant, la CNEDiMTS évalue ensuite l'amélioration du service attendu qui va être utilisé lors de la négociation de prix. L'amélioration du service médical attendu se mesure en 5 niveaux :

- Niveau I : Amélioration majeure
- Niveau II : Amélioration importante
- Niveau III : Amélioration modérée
- Niveau IV : Amélioration mineure
- Niveau V : Absence d'amélioration

En cas d'avis favorable au remboursement, le prix du dispositif médical est négocié entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et le fabricant.

Le CEPS se fonde sur l'avis du CNEDiMTS. Il conclut les conventions prix/volumes avec le fabricant ou le distributeur.

➤ Inscription par description générique.

Une ligne générique identifie un dispositif selon ses indications et ses spécifications. Une ligne correspond à une catégorie de dispositifs conformes à la description de la ligne générique et qui sont considérés comme équivalents. Le fabricant est responsable de l'adéquation de son dispositif avec la ligne générique. Il n'y a pas de dépôt de dossier à la HAS et ces dispositifs ne sont pas évalués par la CNEDiMTS.

En revanche, le fabricant doit faire la demande et obtenir un code LPP. La demande se fait en ligne sur le site du ministère des solidarités et de la santé. Le code doit être apposé sur le dispositif médical afin de faciliter la facturation.

Remboursement des dispositifs médicaux dans le GHS (groupes homogènes de séjour).

Le GHS est un tarif forfaitaire composé de l'ensemble des dépenses liées à un séjour hospitalier. Le GHS comprend le prix des locaux, du personnel, des médicaments, des dispositifs médicaux et des équipements techniques (bloc opératoire, imagerie).

Le prix des dispositifs médicaux utilisés à l'hôpital sont donc directement inclus dans le forfait GHS. Le prix du dispositif est donc directement négocié par chaque acheteur

Une liste positive a été fixée suite à la Loi Bertrand relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (21) pour certains groupes homogènes de produits. Les dispositifs médicaux invasifs ou à risque pour lesquels une évaluation est requise sont concernés par l'inscription sur la liste positive, ils sont définis par arrêté ministériel.

Pour être inscrit sur cette liste positive, le fabricant doit faire un dépôt d'une demande d'inscription sur la liste intra GHS auprès de la CNEDiMTS. L'évaluation porte sur les mêmes items que la LPPR sauf l'ASR. S'il n'y a pas inscription sur la liste, le dispositif ne peut pas être utilisé à l'hôpital.

f) Remboursement des médicaments

Après avoir obtenu son AMM, un fabricant pourra demander le remboursement de son médicament en déposant une demande à la HAS pour être évalué par la commission de transparence.

Le comité de transparence rend son avis sur deux critères : le service médical rendu et l'amélioration du service médical.

Le service médical rendu (SMR)

Il permet de déterminer si le médicament sera pris en charge par la sécurité sociale et à quel taux. Il prend en compte le profil bénéfice/risque du médicament et sa place dans la stratégie thérapeutique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR majeur permet un remboursement à un taux de 65%
- SMR modéré permet un remboursement à un taux de 30%
- SMR faible permet un remboursement à un taux de 15%
- SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité.

L'évaluation de l'amélioration du service médical rendu (ASMR), participe à la fixation du prix d'un médicament remboursable. Comme pour les dispositifs médicaux, l'ASMR est classifié en 5 niveaux.

Selon l'avis rendu par la commission de transparence de la HAS, l'union nationale des caisses d'Assurance maladie (UNCAM) fixe ensuite le taux de remboursement du médicament compris entre 0 et 100 %. Le taux de 100% est réservé aux médicaments reconnus comme irremplaçables et coûteux

Le prix du médicament est négocié par le comité économique des produits de santé (CEPS) et le laboratoire en prenant en compte l'ASMR.

Pour les médicaments et les dispositifs médicaux non remboursables peuvent être commercialisés après l'obtention du marquage CE ou de l'AMM aux prix libres choisis par l'industriel.

II. Réglementation concernant la présentation des produits

1. Marque ombrelle recouvrant une gamme comportant DM et médicament

Le système de santé français se caractérise notamment par une volonté de faire des économies de la part de l'Assurance maladie, une difficulté à trouver un médecin traitant surtout dans les déserts médicaux ainsi qu'une saturation des urgences. Un des défis de l'industrie pharmaceutique face au déremboursement des produits de santé est de développer l'automédication afin de répondre aux nouveaux besoins des Français.

Les industries utilisent leur marque pour se différencier face à leurs concurrents. Les marques sont des trésors pour les industries car elles permettent aux produits d'être visibles et contribuent à la longévité du produit.

La marque est définie juridiquement comme « **un signe qui permet à une entreprise de distinguer, sans ambiguïtés, ses produits des produits similaires distribués par ses concurrents.** » (22)

Il existe 3 présentations de marques :

- Un nom, assemblage de lettres, de mot ou un slogan
- Un signe sonore
- Un signe graphique

a) Propriété industrielle des marques

La notion de propriété industrielle est très ancienne, les artisans marquaient leurs produits dès l'Antiquité.

Jusqu'en 1964, il n'y avait pas de formalité de dépôt des marques, l'usage suffisait pour être titulaire du droit. Mais le manque de sécurité juridique et l'apparition de marques de barrage ont fait évoluer la législation. La loi n° 64-1360 du 31 décembre 1964 sur les marques de fabrique, de commerce ou de service a bouleversé la propriété des marques d'une part par l'acquisition du droit de la marque puisque l'on est passé par le dépôt de la marque pour être autorisé à l'utiliser et d'autre part le maintien du droit puisque son utilisation est remise en cause si la marque n'est pas exploitée.

Au niveau européen, la directive 89/104 du 21 décembre 1988 a permis d'harmoniser les droits nationaux des états membres sur la base des mêmes critères.

La création de la marque communautaire a permis d'avoir une procédure unique où la marque bénéficie d'une protection uniforme sur tout le territoire de l'UE. (23)

Le 15 décembre 2015, le Parlement Européen a adopté une réforme conduisant à l'adoption de 2 nouveaux textes législatifs. L'objectif était de moderniser le droit des marques au sein de

l'UE tout en respectant les particularités nationales. Les 2 textes qui émanent de cette réforme sont :

- La [Directive 2015/2436 du 16 décembre 2015](#), modifiant la Directive 2008/95/CE transposée aux législations nationales dans un délai de trois ans (24).
- Le [Règlement 2015/2424](#), modifiant les règlements 207/2009/CE et 2868/95/CE, devenu pleinement effectif depuis le 1er octobre 2017 (25).

Les principales modifications apportées par cette réforme sont notamment le remplacement de la marque communautaire par la marque de l'UE et le remplacement de l'Office de l'harmonisation dans le marché intérieur (OHMI) par l'Office de l'Union européenne pour la propriété intellectuelle (EUIPO)

Pour pouvoir être protégée, la marque doit répondre à plusieurs caractères :

- Elle doit d'abord être distinctive, c'est-à-dire qu'elle doit se distinguer des autres marques et le signe doit être arbitraire au regard des produits ou services qui lui sont assignés
- Elle doit être licite et non trompeuse
- La marque doit être disponible. Pour savoir si une marque est déjà exploitée il est nécessaire de le vérifier dans la base de données de l'INPI (Institut National de la Propriété Industrielle)

Le non-respect de ces trois exigences est un motif absolu de nullité.

La propriété de la marque s'acquiert par l'enregistrement, elle prend effet à compter de la date du dépôt pour une période de 10 ans renouvelable.

En théorie la propriété de la marque est limitée dans le temps mais en pratique elle peut potentiellement être perpétuelle puisqu'elle est indéfiniment renouvelable.

Dépôt de marque

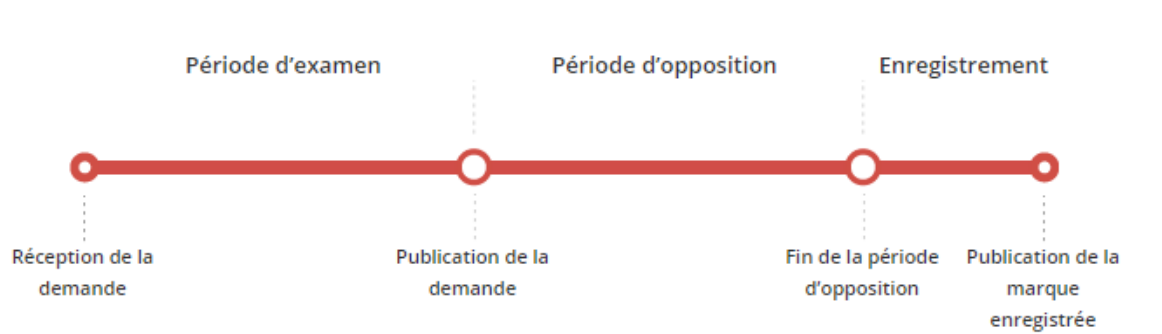


Figure 3: processus d'enregistrement d'une marque. Source : <https://euipo.europa.eu/> (26)

En France, le dépôt se fait auprès de l'INPI, cet organisme est en charge de la protection des droits de propriété industrielle en France.

L'INPI vérifie la recevabilité formelle de la marque, s'il n'y a pas atteinte à l'opinion publique ou aux bonnes mœurs et la distinguabilité de la marque. L'INPI ne fait pas de recherches d'antériorité sur la disponibilité.

Après le dépôt, la marque est publiée au BOPI (Bulletin Officiel de la Propriété Industrielle)

Il s'écoule ensuite un délai de 2 mois pendant lequel les titulaires de droits antérieurs peuvent se manifester en faisant une opposition. En cas d'opposition, l'INPI juge alors si la marque est effectivement antérieure. Le cas échéant, la marque faisant l'objet du dépôt est déclarée nulle.

Dans un délai de 2 mois après la publication de la demande d'enregistrement, les personnes intéressées peuvent s'opposer à l'enregistrement de la marque si elles sont titulaires de droits antérieurs.

S'il n'y a aucune opposition dans les 2 mois, la marque pourra être enregistrée et l'INPI délivre un titre de propriété de la marque.

Si la marque n'a pas été utilisée sur une période de 5 ans ininterrompue, la marque ne bénéficie plus de protection effective.

Pour pouvoir bénéficier d'une protection européenne, la demande se fait auprès de l'EUIPO (European Union Intellectual Property Office). Elle permet de bénéficier d'une marque protégée dans l'ensemble des pays de l'Union européenne grâce à **la marque communautaire** qui découle du **Règlement européen sur la marque**. L'examen du dépôt est plus approfondi, l'EUIPO établit un rapport de recherche. Le risque de rejet est plus élevé car il suffit d'un seul motif de refus dans un état membre.

Le délai d'opposition est de 3 mois après la date de publication par les titulaires de droits antérieurs.

20% des demandes de marques de l'UE font l'objet d'une opposition.

Sans opposition pendant cette période, la marque peut être enregistrée et publiée.

g) Marque Ombrelles

Une marque ombrelle est une pratique marketing impliquant l'utilisation d'une seule marque pour la vente de deux produits ou plusieurs produits.

Une stratégie de marque ombrelle est choisie lorsque différents produits sont positionnés sur des activités similaires et peuvent être regroupés sous un même nom de marque.

Les bénéfices des marques ombrelles

La marque ombrelle permet de faire bénéficier à l'ensemble des produits recouverts par la marque de sa renommée et de son image. En effet, les marketers peuvent augmenter leurs chances de réussite lors du lancement d'un nouveau produit en utilisant le nom d'une marque déjà bien connue du public.

Les marques ombrelles peuvent générer des gains de publicité en réduisant les coûts de développement de la marque. Le produit est plus rapidement identifiable car reconnu par le consommateur. Par conséquent, l'entrée sur le marché des produits de marque ombrelle est relativement peu coûteuse puisque les marques réputées peuvent tirer parti des efforts de marketing antérieurs.

De plus, une entreprise tire profit de l'efficacité de la publicité puisque la stratégie de marque ombrelle se concentre sur la promotion d'une marque unique plutôt que de plusieurs.

La valeur positive d'une marque peut contribuer au succès d'un produit de marque ombrelle grâce à d'autres produits sous le même parapluie d'entreprise.

Les risques des marques ombrelles

L'utilisation de la marque ombrelle présente un risque majeur, c'est que la promotion de nouveaux produits risque de ne pas aboutir si l'image de la marque n'est pas solide.

Deuxièmement, l'expérience du consommateur avec un produit de marque ombrelle peut affecter sa perception d'autres produits et services relevant de la même entreprise et de la marque elle-même. Par conséquent, si un produit de marque ombrelle ne répond pas aux attentes du consommateur, les autres produits vendus sous la même marque risquent également de souffrir. (27)

Enfin, un produit peut avoir son volume de vente diminué suite à l'introduction sur le marché d'un produit apparenté sous le même nom de marque de l'entreprise du fait de la concurrence interne. Le consommateur aura le choix entre plusieurs produits de la même marque.

Marques ombrelles recouvrant des produits d'un même statut

En février 2018, l'ANSM a mis à jour ses recommandations concernant les noms des médicaments : « *Noms des médicaments - Recommandations à l'attention des demandeurs et titulaires d'autorisations de mise sur le marché et d'enregistrements* »

Un même nom fantaisie peut recouvrir seulement des médicaments sans ordonnance.

La première recommandation de l'ANSM concerne la sécurité des produits. Le nom de marque ne doit pas porter confusion sur l'utilisation et le bon usage du médicament.

L'ANSM utilise plusieurs paramètres pour juger le risque d'erreur d'utilisation du produit :

- Les substances actives sont différentes
- Les populations sont différentes (par exemple si un des produits ne doit pas être utilisé chez le nourrisson ou l'enfant)
- Leurs profils de sécurité sont différents selon les populations concernées (par exemple si le médicament est contre-indiqué chez la femme enceinte, les insuffisants rénaux ou les personnes âgées pour l'un des produits recouverts de la même marque) ;
- Leurs interactions médicamenteuses sont différentes ;
- Leurs effets en cas de surdosage et leurs traitements sont différents ;
- Leurs cinétiques d'action sont différentes.

Plus le nombre de paramètres est élevé, plus le risque d'erreur d'utilisation est élevé.

Pour éviter les risques de confusion, l'EMA a publié des lignes directrices sur la lisibilité de l'étiquetage et de la notice de médicaments à usage humain. (28)

L'un des moyens possibles pour éviter le risque de confusion consiste à effectuer un « USER TEST » ou « TEST UTILISATEUR » de la notice.

« User test » signifie tester la lisibilité d'un échantillon avec un groupe de sujets sélectionnés. Ce n'est pas un essai clinique car le sujet ne consomme pas le produit.

Il s'agit d'un outil qui vise à déterminer si les informations présentées véhiculent ou non les messages appropriés à ceux qui les lisent.

Les tests utilisateur doivent faire partie du module 1 du dossier d'AMM et doivent être réalisés dans la langue locale.

Le résultat de test est considéré comme satisfaisant si les informations demandées dans la notice peuvent être trouvées par 90% des participants au test, et dont 90% peuvent montrer qu'ils la comprennent.

Les tests utilisateurs sont réalisés sur la base de la notice telle qu'elle est fournie avec le produit.

Marques ombrelles recouvrant des produits de statuts différents

Lorsqu'une même marque ombrelle regroupe un médicament et un dispositif médical, elle englobe des statuts différents.

L'ANSM s'oppose à cette pratique qui est source de confusions et d'erreurs d'utilisation.

7. Publicité en fonction du statut réglementaire

Lors d'un lancement d'un nouveau produit de santé, des stratégies de promotion de ce produit sont mises en place pour faire connaître ce produit auprès des professionnels de santé et directement aux consommateurs parfois. Les supports utilisés peuvent être très variés (brochure, e-mail, diaporama, posters, invitation, affiche, sites internet, CD, DVD, film TV, objet, annonce de presse, prospectus de comptoir, tiré à part...)

En droit commun, les définitions légales de la publicité, quelque soit le droit considéré, axent toujours cette dernière sur un élément promotionnel. L'information délivrée dans un cadre publicitaire doit obéir à certaines règles dans le but de protéger les consommateurs et de lutter contre les pratiques commerciales déloyales.

Le contenu et les destinataires de la promotion des produits de santé dépendent de :

- Son statut légal (Dispositifs médicaux, complément alimentaire ou médicaments)
- Son statut réglementaire (Rx ou OTC)
- Prise en charge par l'assurance maladie
- Produit comportant un risque important pour la santé
- Le type d'allégation
- Les destinataires :
 - Le public
 - Les professionnels de santé, ils sont définis comme toute personne habilitée à prescrire, dispenser, ou utiliser des produits de santé dans l'exercice de son art (y compris les ingénieurs, les pompiers, associations de patients...)

De manière générale, les principes fondamentaux concernant les médicaments et les dispositifs médicaux sont similaires :

Obligation concernant la publicité	Interdiction concernant la publicité
<p>Concerne les DM marqués CE ou les médicaments ayant une AMM</p> <p>Objective</p> <p>Exacte, claire et fiable</p> <p>A jour</p> <p>Vérifiable</p> <p>Promouvoir le bon usage</p> <p>Suffisamment complète</p> <p>Lisible</p> <p>En français</p> <p>Contenir les mentions obligatoires</p> <p>Respecter la position d'une autorité de santé et respecter les recommandations de la HAS</p> <p>Toute allégation doit pouvoir être soutenue par une justification, une preuve</p>	<p>Être trompeuse</p> <p>Présenter un risque pour la santé publique</p>

a) Publicité dédiée à la promotion de médicaments :

Cette définition est aujourd'hui donnée par la directive 2004/27/CE du 31 mars 2004 modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Elle laisse une certaine souplesse aux Etats membres et est transposée à **l'article L.5122-1 du CSP**

« On entend par publicité pour les médicaments toute forme d'information, y compris de démarchage, de prospection, d'incitation qui vise à promouvoir la prescription, la délivrance, la vente, la consommation, à l'exception de l'information dispensée, dans le cadre de leurs fonctions, par les pharmaciens gérant une pharmacie à usage intérieur. » L.5122-1 du CSP

Le décret n°2012-741 porte sur les dispositions relatives à la publicité pour les médicaments à usage humain et précise les modalités d'application de la loi. (29)

Publicité destinée au grand public

Elle est interdite pour les médicaments :

- soumis à prescription médicale obligatoire, il existe cependant une dérogation pour les vaccins et les produits de sevrage tabagique.
- remboursables par les régimes obligatoires d'assurance maladie.

Le contrôle de la publicité grand public se fait par un contrôle à priori. Le visa GP est délivré par le Directeur général de l'ANSM pour une durée de 2 ans. Il existe 8 périodes par an pour déposer sa demande selon un calendrier fixé par décision du directeur général de l'ANSM.

Si l'agence ne donne pas de réponse dans un délai de 2 mois après le dépôt, le visa est tacitement accordé sous réserve.

Les mentions obligatoires sont décrites dans l'Article R5122-3 du CSP et ont fait l'objet de recommandations par l'ANSM (30), elles comprennent :

- La dénomination du médicament et la dénomination commune du médicament
- "Médicament" doit apparaître en caractères lisibles
- Un renvoi au conseil du pharmacien
- Une invitation à lire attentivement la notice
- Une invitation à la consultation d'un médecin en cas de persistance des symptômes

Et si besoin

- Les mentions de prudence (inclus les recommandations spécifiques, ex : ne pas utiliser chez la femme enceinte ou sur la posologie Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour, soit X comprimés par jour ")
- La limite d'âge (ex : à partir de 2 ans)
- Mention de l'appartenance à la catégorie des spécialités génériques

Publicité destinée aux professionnels de santé

Le contrôle de la publicité pour les professionnels de santé se fait aussi par un contrôle à priori depuis juin 2012. Comme pour le visa GP (grand public), le visa PM est délivré par le directeur général de l'ANSM pour une durée de 2 ans. Il y a un accord tacite dans les 2 mois à compter du jour suivant la fin de la période de dépôt. Pour déposer sa demande, il existe 4 périodes dans l'année décidée par le directeur général.

Les mentions obligatoires sont décrites dans l'article R.5122-8 du CSP

- La dénomination du médicament ;
- Le nom et l'adresse de l'entreprise exploitant le médicament ;
- La forme pharmaceutique du médicament ;
- La composition qualitative et quantitative en principes actifs, avec la dénomination commune, et en constituants de l'excipient dont la connaissance est nécessaire à la bonne administration du médicament ;
- Les numéros d'AMM ou d'enregistrement ;
- Les propriétés pharmacologiques essentielles au regard des indications thérapeutiques ;

- Les indications thérapeutiques et les contre-indications ;
- Le mode d'administration et, si nécessaire, la voie d'administration ;
- La posologie ;
- Les effets indésirables ;
- Les mises en garde spéciales et les précautions particulières d'emploi ;
- Les interactions médicamenteuses et autres ;
- Le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance mentionné dans l'AMM;
- Le prix limite de vente au public lorsqu'un tel prix est fixé en application des lois et règlements en vigueur, accompagné, dans ce cas, du coût du traitement journalier ;
- La situation du médicament au regard du remboursement par les organismes d'assurance maladie ou de l'agrément pour les collectivités publiques ;
- Pour une spécialité générique, la mention de cette qualité

h) Publicité dédiée à la promotion des dispositifs médicaux

La publicité des DM était règlementée par l'article R5211-4 du CSP issu de la transposition de la directive 93/42/CE :

« Destination, l'utilisation à laquelle un dispositif médical est destiné d'après les indications fournies par le fabricant dans l'étiquetage, la notice d'instruction ou les matériels promotionnels » (3)

Cette définition sous-entend l'homogénéité des informations entre les différents supports de communication et la notice.

La loi Bertrand du 29 décembre 2011, loi dite « relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé » a introduit à l'article 34 de nouvelles règles concernant la publicité des dispositifs médicaux. (21)

L'Article L.5213-1 et suivants du code de la santé publique issu de l'article 34 de la loi Bertrand s'applique spécifiquement aux dispositifs médicaux.

2 décrets d'applications ont ensuite été publiés :

- le décret n°2012-743 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux (9 mai 2012) est entré en vigueur en janvier 2013. **(31)**
- le décret n° 2013-950 du 23 octobre 2013 relatif à la pénalité financière pouvant sanctionner les fabricants ou distributeurs de dispositifs médicaux en raison d'une interdiction ou d'un retrait de publicité (32) et l'Ordonnance n°2013-1183 et décret n°2014-73 (30/01/2014) concernant les sanctions additionnelles

Les premières Recommandations de l'ANSM sont sorties en décembre 2012.

Publicité destinée au grand public

Concernant la publicité des dispositifs médicaux destinés directement au grand public, il existe différentes règles si le DM est remboursable ou non.

- Pour les dispositifs remboursables,

Pour les DM de classe I et IIa remboursables, la publicité directement au consommateur est possible.

Ces publicités font l'objet d'un contrôle a posteriori et ne nécessitent pas de dépôt à l'ANSM.

Pour les DM de classe II b et III remboursables, la publicité directement au consommateur est interdite.

- Pour les dispositifs qui ne sont pas remboursés :

La publicité auprès du grand public est possible.

Elle est soumise à un contrôle à priori si les dispositifs médicaux sont inscrits sur la liste des DM présentant un risque important pour la santé humaine.

Les publicités pour les autres DM non remboursables font l'objet d'un contrôle a posteriori et ne nécessitent pas de dépôt à l'ANSM.

La liste des dispositifs médicaux présentant un risque important pour la santé humaine et dont la publicité est soumise à autorisation préalable en application de l'article L. 5213-4 du code de la santé publique est fixée par arrêté du 21 décembre 2012 (33).

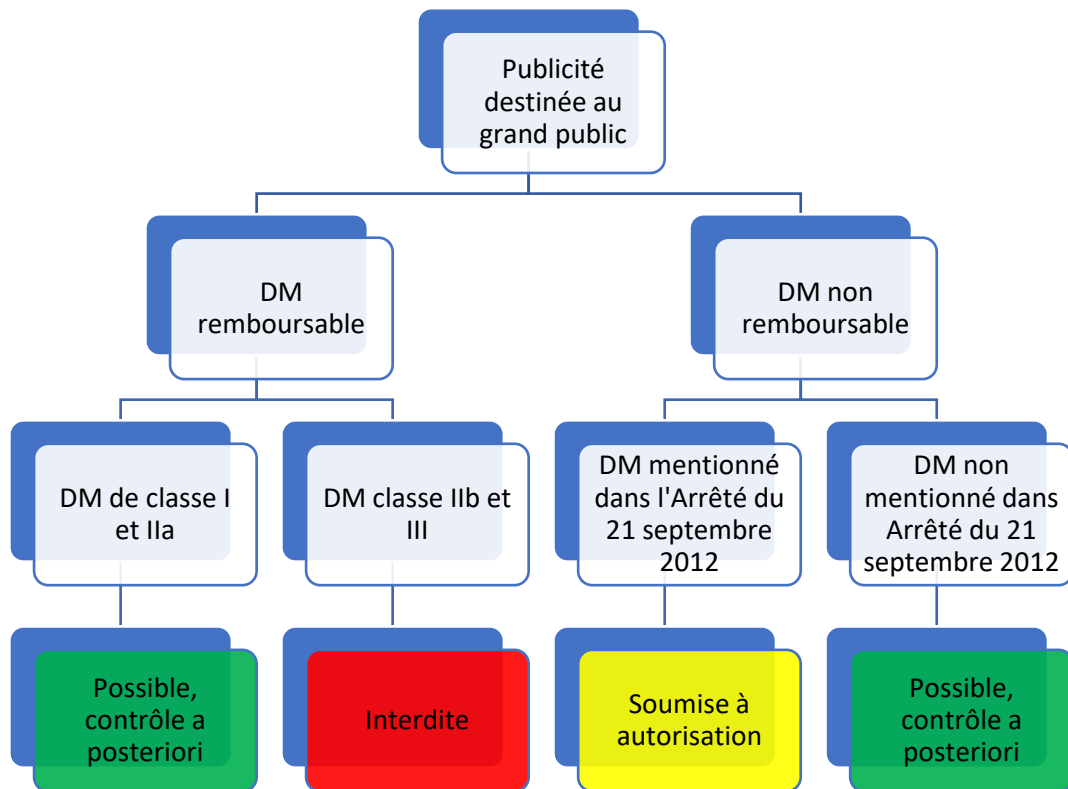


Figure 4: règles générales de la publicité destinée au grand public

Les mentions obligatoires pour les dispositifs médicaux sont indiquées dans l'Article R5213-1 et dans les recommandations de l'ANSM, les publicités doivent donc comporter :

- La date d'élaboration ou de dernière modification
- Identification claire du produit comme un dispositif médical
- La dénomination ou la référence commerciale du dispositif médical ;
- La destination attribuée au dispositif médical par son fabricant et pour laquelle la publicité est diffusée ;
- Le nom du fabricant ou du mandataire ;
- Les informations indispensables pour un bon usage du dispositif médical (l'ANSM accepte dans ses recommandations le renvoi à la notice ou le conseil d'un professionnel) ;
- Une invitation expresse à lire attentivement les instructions figurant dans la notice qui accompagne le dispositif médical ou sur l'étiquetage remis à l'utilisateur final ;
- Selon le degré de risque du dispositif médical pour la santé humaine, un message de prudence et un renvoi au conseil d'un médecin, d'un pharmacien ou de tout autre professionnel compétent au regard de la nature du dispositif médical ;
- La mention : "Ce dispositif médical est un produit de santé réglementé qui porte, au titre de cette réglementation, le marquage CE" ;
- Si besoin, le numéro interne de référencement pour les dispositifs soumis à autorisation préalable de l'ANSM.

La publicité ne peut pas mentionner que le dispositif médical est remboursé par les régimes obligatoires d'assurance maladie.

Publicité des DM auprès des professionnels de santé

La publicité des dispositifs médicaux destinés aux professionnels de santé fait l'objet d'un contrôle a posteriori et ne fait pas l'objet d'un dépôt auprès de l'ANSM exceptés les dispositifs mentionnés dans l'Arrêté du 21 septembre 2012 qui présentent un risque important pour la santé.

Pour ces derniers, l'autorisation doit être demandée à l'ANSM en recommandé ou par courrier avec récépissé. Après un délai de 2 mois suite à la réception de la demande, l'autorisation est tacitement accordée pour un délai d 5 ans sous réserve que le certificat CE soit valide.

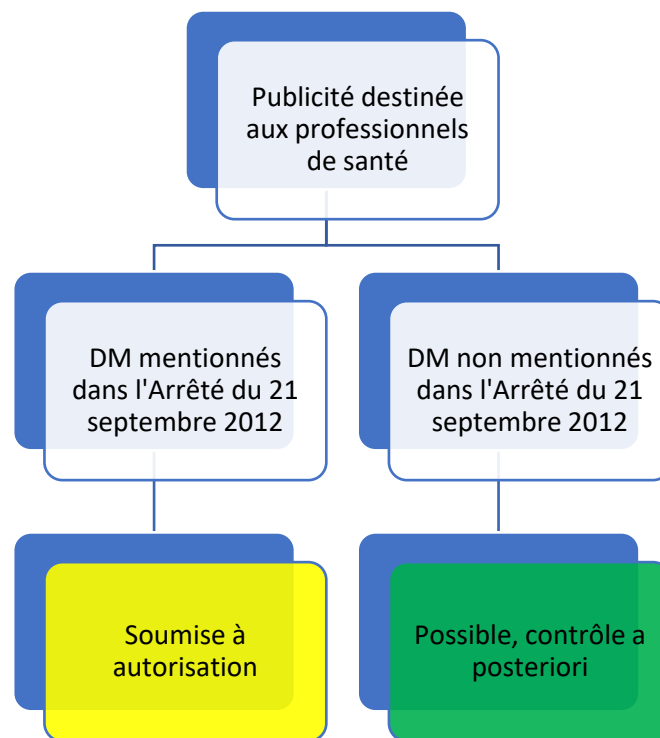


Figure 5: règles des publicités destinées aux professionnels de santé

Les mentions obligatoires pour les dispositifs médicaux sont indiquées dans l'Article R5213-2 et dans les recommandations de l'ANSM, les publicités doivent comporter :

- La dénomination ou la référence commerciale.
- La destination attribuée au dispositif médical par son fabricant et pour laquelle la publicité est diffusée.
- La classe du dispositif médical et si applicable le nom de l'organisme notifié.
- Le fabricant du dispositif médical ou du mandataire.
- Les informations indispensables pour un bon usage du dispositif médical.

- Une invitation expresse à lire attentivement les instructions figurant dans la notice qui accompagne le dispositif médical ou sur l'étiquetage remis au professionnel de santé.
- La situation au regard du remboursement est obligatoire contrairement à la publicité destinée directement au consommateur.
- Si applicable, le numéro interne de référencement.

8. Transparence et traçabilité en fonction du statut réglementaire

- a) Obligation réglementaire sur l'étiquetage des médicaments et des dispositifs médicaux

L'étiquetage d'un produit de santé doit pouvoir identifier le fabricant et permettre sa traçabilité par le numéro de lot et donner les indications pour la bonne utilisation.

Étiquetage d'un dispositif médical

Les informations qui doivent obligatoirement se trouver sur l'étiquette d'un dispositif médical sont citées dans les exigences essentielles de la MDD (Medical Device Directive) à l'annexe 1 au point 13.3. Ces mentions obligatoires sont les suivantes ;

- Nom et adresse du fabricant et le nom du mandataire dans le cas où le fabricant n'est pas basé dans l'UE.
- La désignation du dispositif médical.
- Référence comportant le code du lot ou le numéro de série, la date d'expiration.
- Les conditions de stockage.
- Les précautions à prendre.
- Le Logo CE normalisé avec le numéro de l'organisme notifié si applicable.
- Les symboles doivent être apposés selon les normes en vigueur (EN ISO 15223 : Symboles à utiliser avec les étiquettes, l'étiquetage et les informations à fournir relatifs aux dispositifs médicaux) ils permettent de s'affranchir des problèmes de langue et facilite la lecture.

Et si applicable l'étiquette doit comporter :

- La mention « Stérile » accompagnée de la méthode de stérilisation.
- La mention « exclusivement pour investigations cliniques ».
- Une mention indiquant que le dispositif incorpore comme partie intégrante une substance dérivée du sang humain.
- La directive 2007/47/CE modifiant la MDD exige de signaler en plus sur l'étiquette d'un dispositif médical les informations suivantes :
 - Un étiquetage spécifique approprié pour les dispositifs contenant des phtalates classifiés comme carcinogènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction
 - Préciser si le dispositif est à usage unique.

Pour être conforme au MDR (Medical Device Regulation), plusieurs éléments devront être ajoutés sur les étiquettes des dispositifs médicaux :

- Le support IUD intégré dans le dispositif.
- Une indication précisant que le dispositif est un dispositif médical.
- Les avertissements ou précautions à porter qui nécessitent l'attention immédiate de l'utilisateur.
- La date de fabrication dans le cas d'absence de date d'expiration.
- Si le dispositif comporte une substance médicamenteuse, des tissus ou cellules d'origine humaine ou animale.
- 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.

Étiquetage d'un médicament

L'étiquetage d'un médicament doit suivre les mentions obligatoires décrites dans l'article 54 de la directive 2001/83 (7). La directive précise que l'emballage correspond à l'emballage extérieur, celui qui est directement visible par l'utilisateur, ou le conditionnement primaire quand il n'y a pas d'emballage extérieur. Les mentions obligatoires sont donc :

- Le nom fantaisie du médicament lorsqu'il existe suivi de sa dénomination commune de son dosage lorsqu'il existe sous plusieurs formes et le cas échéant les destinataires : nourrissons, enfants, adultes.
- La composition qualitative et quantitative en substances actives.
- La forme pharmaceutique et le contenu en poids, en volume ou en unités de prises
- Les excipients faisant partie de la liste des excipients qui ayant une action ou un effet notoire et qui sont prévus dans les lignes directrices publiées au titre de l'article 65. Pour les injectables, les préparations topiques ou les collyres, tous les excipients doivent être mentionnés.
- Le mode d'administration.
- La mention « hors de portée des enfants ».
- La date de péremption et les précautions particulières de stockage si besoin.
- Le numéro d'AMM.
- Le numéro du lot de fabrication.
- Le nom et l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Et si applicable les étiquettes doivent contenir :

- Une mise en garde spéciale, si elle s'impose pour le médicament.

- Les précautions particulières d'élimination des médicaments non utilisés ou des déchets dérivés des médicaments.
- Pour les médicaments d'automédication, il faut ajouter l'indication.

Pour commercialiser son médicament en France, il faut respecter l'article R 5121-138 du CSP. En plus des exigences de la directive, les étiquettes des médicaments destinés à la France contiennent :

- la dénomination commune et le dosage du médicament en braille.
- Le classement du médicament en matière de prescription et de délivrance mentionné dans l'AMM. La présence d'un cadre rouge indique que ce médicament appartient soit à la liste I soit à la liste des stupéfiants et celle d'un cadre vert signifie que le médicament appartient à la liste II.
- Concernant les médicaments homéopathiques, la mention « Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans... » doit apparaître.

Le prix limite de vente et le taux de remboursement ne font plus partie des mentions obligatoires à apposer sur les étiquettes depuis le [Décret n° 2014-955 du 21 août 2014 relatif à la suppression de la vignette pharmaceutique](#) qui a abrogé ces dispositions (34).

- i) Nouvelles exigences de sérialisation des médicaments avec le règlement 2016/161

Le 9 février 2019 est entré en vigueur le règlement délégué 2016/161 complétant la directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil et fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain (35).

Les médicaments libérés avant le 9 février 2019 en sont dispensés.

Ce règlement a été adopté pour pouvoir préserver le marché face à l'augmentation de médicaments falsifiés. Aucun cas d'injection de médicaments falsifiés dans le circuit de distribution légal n'a été rapporté en France mais ce n'est pas le cas pour le commerce en ligne. En Europe en 2010, on estimait qu'un médicament sur deux vendus sur Internet en dehors des sites légaux étaient des contrefaçons. (36)

Depuis février 2019, chaque boîte de médicaments doit bénéficier des dispositifs de traçabilité supplémentaire détaillés dans le règlement. Ils reposent sur un dispositif « antieffraction » et un marquage Datamatrix qui devra être vérifié par le pharmacien avant sa dispensation aux patients.



Figure 6: disposition du règlement 2016/161. Source: <https://www.france-mvo.fr> (37)

Les dispositifs anti-effraction s'appliquent à tous les médicaments.

Les médicaments concernés par l'authentification par identifiants uniques sont les suivants :

- Les médicaments soumis à prescription obligatoire sauf ceux mentionnés dans la liste I du règlement 2016/161 (par exemple les médicaments radiopharmaceutiques, le gaz à usage médical ne sont pas concernés)
- Les médicaments sans prescription obligatoire mentionné dans l'annexe II du règlement 2016/161

Tous les acteurs de la chaîne de distribution sont concernés :

- les fabricants, ils ont dû s'adapter rapidement en ajoutant l'étape de la sérialisation durant la production.
- les grossistes, ils doivent vérifier les dispositifs de sécurité et seront responsables de la désactivation de l'identifiant unique d'un médicament dans les établissements n'ayant pas de PUI.
- les pharmaciens hospitaliers et d'officine qui ont un rôle clé en réalisant la vérification finale du médicament avant de le délivrer au patient.

j) Traçabilité des dispositifs médicaux

Eudamed (European database on medical devices)

Eudamed sera la banque de données européenne des dispositifs médicaux. C'est un portail sécurisé qui permet de centraliser les échanges d'informations entre les autorités nationales compétentes et la Commission européenne. Eudamed est définie par l'article 33 du MDR.

Son objectif est d'accroître la transparence et facilite l'accès et la coordination des informations. Cette banque de données permettra d'améliorer l'autonomie des patients et des professionnels de la santé.

Le MDCG (Medical device coordination group) a demandé que les fabricants devront saisir leurs données dans Eudamed 18 mois après la date d'application du MDR, ou après 24 mois si Eudamed est retardé (38). La mise en œuvre de la nouvelle version d'Eudamed est effectivement retardée puisque la Commission européenne a annoncé en octobre 2019 un report à mai 2022, du lancement de la nouvelle version d'Eudamed. Le MDCG comprend des représentants des États membres. L'une de ses tâches consiste à fournir des orientations pour développer une compréhension commune du MDR et de l'IVDR. La nomenclature CND (Classificazione Nazionale dei Dispositivi medici) a été sélectionnée pour enregistrer les dispositifs dans Eudamed. Elle sera mise en correspondance avec la nomenclature GMDN (Global Medical Device Nomenclature).

Eudamed est un portail qui comportent 7 systèmes électroniques dont la base de données IUD qui permettra l'accès aux autres bases. Des documentations supplémentaires peuvent être requises, en fonction des caractéristiques particulières de l'appareil.

En fonction des profils, les accès seront différents. Les autorités de santé et la commission européenne auront un accès complet à la base. La base sera accessible aussi au grand public, aux opérateurs économiques, aux promoteurs et aux organismes notifiés avec un accès limité.

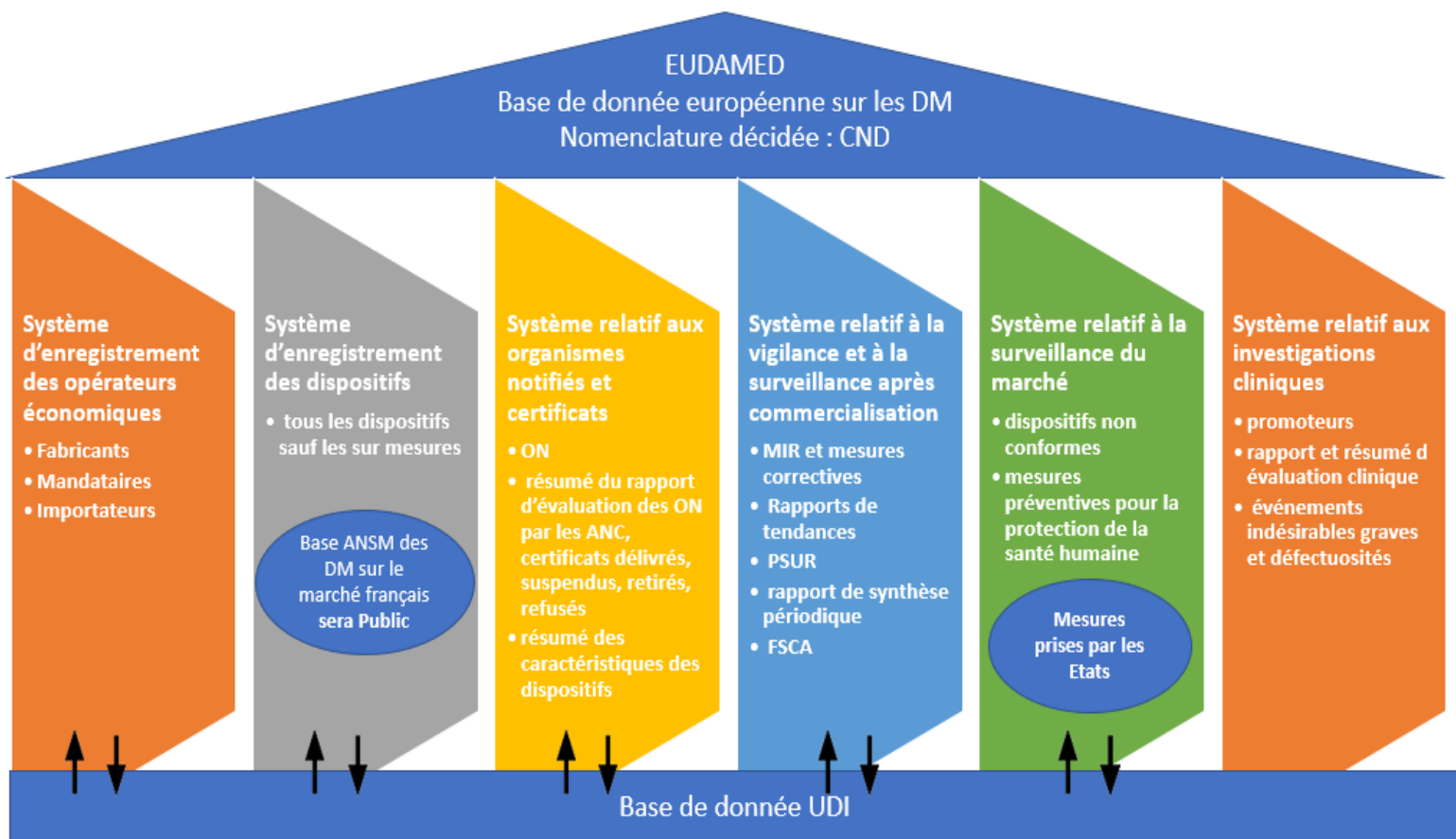


Figure 7: Base de données Eudamed. (39)

UID: identifiant unique des dispositifs médicaux

Le MDR introduit un système d'identification européen pour les dispositifs médicaux basé sur un identifiant unique de dispositif (ou UDI=Unique device identifier).

Il correspond à une série de chiffres ou de lettres créées selon les normes internationalement reconnues pour l'identification et le codage des dispositifs et qui permet l'identification formelle et rapide des appareils donnés sur le marché. Le système UDI devrait s'appliquer à tous les DM, à l'exception des appareils sur mesure et des dispositifs faisant l'objet d'investigation pendant les essais cliniques.

L'UID du dispositif est composé de 2 parties qui sont :

- **UDI-DI (Device Identifier)** : c'est un code unique numérique identifiant le modèle du dispositif. Il identifie un dispositif spécifique, il s'agit donc de la partie statique du numéro UDI. Il ne change pas au sein du même produit exact.
- **UDI-PI (Production Identifier)** : c'est la partie dynamique de l'UDI. Il indique le numéro de lot, le numéro de série, la date de fabrication, la date d'expiration

Le support UDI doit être disponible dans les formats AIDC (identification automatique et capture de données) et un marquage en clair lisible par l'homme HRI (interprétation lisible par l'homme).

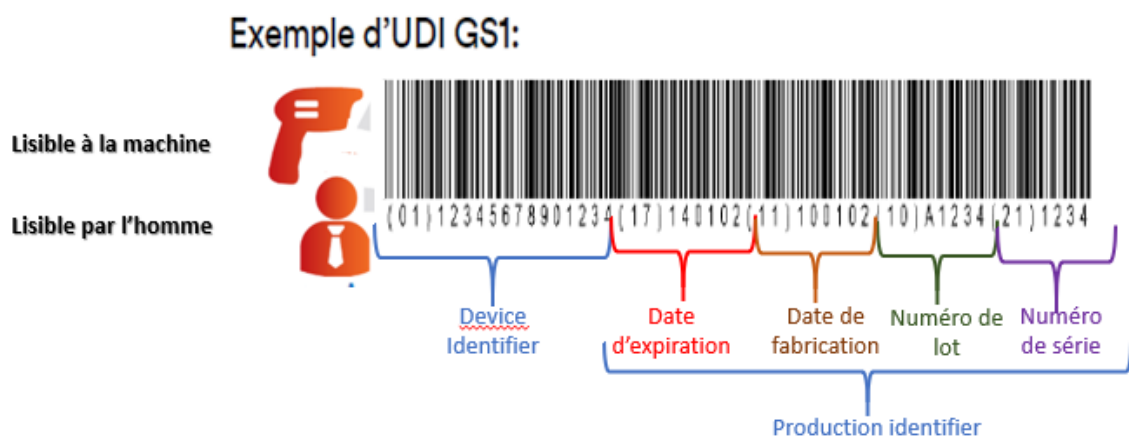


Figure 8: exemple d'un UDI linéaire (40)

L'UDI-DI permet l'identification du dispositif sur Eudamed et de signaler les incidents et les mesures correctives associés. Il agira comme une clé en connectant toutes les informations concernant un dispositif médical disponible dans tout le système électronique européen. Les patients et les professionnels de la santé pourraient identifier les informations UDI sur l'étiquette et accéder à EUDAMED pour obtenir plus d'informations sur les performances cliniques et de sécurité du dispositif médical ciblé. Les organismes notifiés et les autorités

compétentes disposeraient d'une méthode simple pour se communiquer mutuellement des informations pertinentes.

La commission européenne a confié à « des entités d'attributions » la production des IUD. Elle a nommé le 6 juin 2019 dans une décision d'exécution publiée au journal officiel 4 entités qui pourront produire ces IUD selon les nouvelles règles, les fabricants pourront choisir entre ces 4 entités d'attribution (41):

- GS1 AISBL (Global standards 1)
- Health Industry Business Communications Council (HIBCC)
- ICCBBA
- Informationsstelle für Arzneispezialitäten — IFA GmbH

III. Des composants soumis à différentes réglementations

1. Les probiotiques reclassifiés

Le marché des probiotiques a connu une croissance rapide ces dernières années et on les retrouve dans des indications de plus en plus diversifiées.

En Chine, au Brésil ou aux États-Unis, les probiotiques sont très largement répandus du fait d'une connaissance des bienfaits des aliments fermentés et des bactéries vivantes isolées et aussi des réglementations plus libérales.

La régulation des probiotiques varie selon les régions mais en général quand les probiotiques ne font pas d'allégations de santé spécifiques à une maladie, ils sont classifiés comme compléments alimentaires. (42)

Le FAO (Food and Agriculture Organization of the United Nations) et la WHO (world health organization) ont défini les probiotiques comme " *des micro-organismes vivants qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités suffisantes, confèrent à l'hôte un avantage.*" (43)

a) Evolution réglementaire

Certains probiotiques sont enregistrés avec un statut de dispositif médical.

Le fait que les probiotiques sous le statut des DM peuvent posséder des vraies allégations de santé attire les industriels par opposition aux produits alimentaires qui ne peuvent que prétendre au maintien et à l'équilibre de la santé.

Cependant la nouvelle réglementation des DM qui entre en force en mai 2020 est en train de changer les modalités de mise sur le marché des probiotiques car ils seront exclus du champ du MDR. En effet à partir de la date d'application du MDR, un DM ne peut être constitué de matériel biologique viable :

« *Le règlement ne régit :*

les produits (...) qui consistent en des matières biologiques viables ou en organismes viables, dont les micro-organismes vivants, les bactéries, les champignons ou les virus, ou qui en contiennent, afin d'atteindre la destination du produit ou d'y contribuer» Chapitre I Article premier, paragraphe 6 du MDR. (2)

Pour pouvoir à nouveau être utilisés à des fins thérapeutiques, les probiotiques sur le marché devront être enregistrés comme médicaments et donc subir le processus de réglementation en tant que médicaments, doivent être prouvés sûrs et efficaces pour son utilisation prévue et faire une demande d'AMM avant sa commercialisation

k) Exemple du *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus* sp utilisés pour rétablir la flore vaginale

Le *Bifidobacterium bifidum* et *Lactobacillus* sp sont commercialisés en France avec des indications dans diverses affections vaginales.

En général, ces dispositifs médicaux font partie de la classes IIa selon la règle 5 du chapitre IX du MDD :

« 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:

— 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»

Le principal mécanisme d'action revendiqué pour ces probiotiques est de favoriser l'équilibre de la flore vaginale et donc limiter la croissance de divers pathogènes responsables d'infections vaginales.

A la fin de validité du certificat de conformité sous la MDD, les fabricants devront s'orienter vers d'autres statuts. La voie d'administration et les indications ne leur permettent ni un statut de cosmétique ni un statut de complément alimentaire.

La Commission d'évaluation initiale du rapport entre les bénéfices et les risques des produits de santé de l'ANSM a été appelée à examiner une demande d'AMM pour des capsules vaginales à base de culture lyophilisée de *Lactobacillus rhamnosus* dans la prévention des candidoses vulvovaginales récurrentes chez les femmes en âge de procréer. Le rapport bénéfice/risque a été jugé défavorable par la commission pour cette indication.(44) (45)

9. Dispositifs médicaux à base de substance

Le MDR introduit certains changements dans les règles de classification qui auront une incidence sur la classification des dispositifs médicaux dont ceux à base de substance.

a) Règle 21 du nouveau règlement

Avec le nouveau règlement, les dispositifs médicaux à base de substance vont être régis par la règle 21. Selon cette règle, les dispositifs composés de substances, ou de combinaisons de substances, destinés à être introduits dans le corps humain seront classifiés en IIa, IIb ou III.

D'une manière générale, tous les dispositifs à base de substance seront affectés.

La règle 21 se trouve au chapitre 3 de l'annexe VIII du MDR(2)

« 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 systématiquement 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 systématiquement 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. »

Cela signifie que les DM à base de substances de classe I seront forcément reclassifiés vers une classe à risque plus élevé après le 26 mai 2020 sinon ils ne pourront plus être commercialisés. Ils ne pourront plus être auto-certifiés.

De plus, même si la règle 21 permet au DM à base de substance de rester dans le champ d'application de la MDR, les attentes concernant la documentation ont été considérablement augmentées. Une exigence difficile à respecter pour les industriels est le test de vérification supplémentaire conformément à l'annexe I de la directive 2001/83 / CE concernant les médicaments à usage humain. Des études pharmacocinétiques, telles que l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion et des tests toxicologiques supplémentaires, y compris la tolérance locale seront nécessaires (appelées études ADME). On retrouve cette exigence dans l'Annexe II paragraphe 6.2.c du nouveau règlement 2017/745

« 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, (...) » Annexe II, paragraphe 6.2.c du MDR

l) Impact sur les dispositifs à base de substance vendus sans ordonnance

De plus en plus de firmes pharmaceutiques ont dans leur portfolio des produits non soumis à prescription médicale obligatoire destinés directement au grand public et développent des produits consacrés au bien-être. Comme mentionné précédemment, ce marché s'est largement développé suite aux mesures de maîtrise du coût de la santé par les pouvoirs publics et à la responsabilisation des patients.

Les laboratoires pharmaceutiques ont diversifié leurs produits et ont développé des produits basés sur des substances ou des combinaisons de substances. Ils pourront avoir le statut de médicament ou de dispositif médical en fonction du mode d'action revendiqué.

Le critère principal pour distinguer les dispositifs médicaux à base de substances et les médicaments reste le mode d'action du produit. La question à se poser est donc si l'objectif prévu est atteint ou non par une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

Par exemple parmi ces dispositifs médicaux qui sont vendus sans ordonnance, il y a les gouttes oculaires, les simples sprays nasaux ne contenant qu'une solution saline ou des pastilles qui n'exercent leur effet que dans la cavité buccale jusqu'au pharynx.

Ces dispositifs étaient jusqu'alors des dispositifs médicaux de classe I. Suite à la règle 21, ils devront être reclassifiés en classe IIa. Cela implique la participation d'un organisme notifié pour obtenir la certification.

Étant donné que les exigences sont plus élevées pour la classe II, la documentation technique devra être mise à jour. Par exemple, pour être conforme au MDR, les industriels devront fournir :

- un plan détaillé pour la PMS (post market surveillance),
- des essais cliniques selon la norme EN ISO 14155 supplémentaires
- des tests de biocompatibilité selon la norme EN ISO 10993.

Répondre à ces exigences signifie fournir un rapport d'évaluation clinique (CER) plus développé pour soutenir la sécurité et les performances de leurs appareils. Cela conduit à des ressources supplémentaires et à des investissements importants dans les tests précliniques et les investigations cliniques, pour maintenir ces produits sur le marché en vertu de la nouvelle législation, surtout pour les produits nécessitant de nouvelles études ADME qui, par le passé, n'étaient pas envisagées pour le dossier technique.

Pour les dispositifs médicaux à base de substances, une option pour rester sur le marché consiste à relancer le produit en tant que complément alimentaire. Comme pour les probiotiques évoqués précédemment, ce statut agit au détriment des allégations médicales attrayantes qui sont possibles pour les dispositifs médicaux.

Étant donné que le temps presse et que la date d'application du MDR de l'UE approche à grands pas, en particulier pour les fabricants de produits de classe I qui ne peuvent pas être mis sur le marché après le 26 mai 2020, il est urgent de les certifier en temps opportun pour éviter les ruptures de stock.

10.Fluide élasto-visqueux utilisé dans la gonarthrose

L'acide hyaluronique est un polysaccharide linéaire d'acide glucuronique et de N-acétylglucosamine répétant des unités disaccharides. L'acide hyaluronique est couramment utilisé par voie intra-articulaire pour la viscosupplémentation dans l'arthrose du genou. L'évaluation de la douleur est le critère principal de jugement d'efficacité pour les produits à base d'acide hyaluronique utilisés dans la gonarthrose qu'ils soient médicament ou dispositif médical.

L'arthrose est une maladie dégénérative des articulations, caractérisée par la détérioration du cartilage articulaire dans les articulations. 17% de la population française est touchée par l'arthrose. Elle se caractérise par des modifications osseuses sous-chondrales telles que l'hypertrophie osseuse sur les bords de l'articulation, la synovite chronique et la sclérose sous-chondrale et enfin l'usure du cartilage. Dans l'arthrose, les fonctionnalités sont limitées car le niveau d'acide hyaluronique est plus faible (à la fois le poids moléculaire et la concentration) que dans les articulations saines, ce qui diminue les propriétés viscoélastiques du liquide synovial (46).

Dans son manuel sur la classification des produits frontières (1), l'EMA suggère qu'il convient d'avoir une approche au cas par cas pour décider du statut d'un produit contenant de l'acide hyaluronique.

L'acide hyaluronique destiné à des fins mécaniques comme substitut du liquide synovial et utilisé pour ses propriétés de lubrification pourra être considéré comme faisant partie des dispositifs médicaux. Si des avantages pharmacologiques supplémentaires sont revendiqués mais qu'ils restent accessoires à l'action mécanique, le statut de dispositif médical ne sera pas remis en cause. Cependant si des allégations de nature pharmacologique prédominent, ils seront classés comme médicaments.

a) Statut de médicament : Hyalgan

Hyalgan obtient son AMM en France en 1992, le laboratoire revendique un mécanisme d'action obtenu par plusieurs activités pharmacologiques, notamment :

- la fixation aux récepteurs spécifiques de l'acide hyaluronique sur les cellules articulaires,
- l'action sur le métabolisme de différents médiateurs de l'inflammation,
- l'action sur la production endogène d'acide hyaluronique par les synoviocytes et les fibroblastes.(47)

Dans son avis du 28 avril 2010, la commission de transparence de la HAS avait évalué le rapport efficacité/effets indésirables de Hyalgan modeste. Les données cliniques d'efficacité disponibles et la méthodologie des essais cliniques sont d'un faible niveau de preuve pour établir une efficacité réelle de Hyalgan. Cependant l'efficacité de Hyalgan dans le traitement de la gonarthrose est comparable à celle des dispositifs médicaux contenant de l'acide

hyaluronique qui eux étaient admis à un remboursement de 60%. Donc par principe d'équité la HAS a rendu un service médical important pour Hyalgan.

Alors que les dispositifs médicaux à base d'acide hyaluronique ont été déremboursés à partir du 1^{er} juin 2017, Hyalgan est resté la seule solution d'acide hyaluronique remboursée après cette date grâce à son statut de médicament. En effet, la décision du CNEDiMS du déremboursement des DM à base d'acide hyaluronique ne s'est pas appliquée à Hyalgan.

Le principe d'égalité s'est appliqué seulement 6 mois plus tard en décembre 2017 et Hyalgan est donc resté théoriquement la seule solution à base d'acide hyaluronique prise en charge par l'assurance maladie de juin à décembre 2017.

m) Les dispositifs médicaux à base d'acide hyaluronique

Les dispositifs médicaux à base d'acide hyaluronique revendiquent comme fonction d'assurer la viscosupplémentation du liquide synovial des articulations arthrosiques. La solution à base d'acide hyaluronique permet de rétablir les conditions physiologiques et rhéologiques de l'articulation arthrosique et garantit l'élasto-viscosité du liquide synovial. Cette propriété d'élasto-viscosité permet la lubrification de l'articulation et améliore son mouvement et sa résistance au choc.

En 2010, une note avait été adressée à la sécurité sociale pour l'avertir de l'iniquité de traitement entre Hyalgan qui avait reçu un service médical rendu non important alors qu'il n'était pas inférieur aux dispositifs médicaux similaires qui avaient un service attendu jugé « suffisant ».

Suivant cette notification, la CNEDiMS a revu sa décision et a jugé le service rendu de ces produits comme insuffisant en 2015-2016 faute de données solides. Le déremboursement des DM à base d'[acide hyaluronique](#) pour injection intra-articulaire a été effectif à partir du 1^{er} juin 2017.

10 dispositifs médicaux sont concernés par cette décision. Parmi eux, la société TRB Chemedica et la société LCA SA ont demandé au juge des référés du Conseil d'Etat de suspendre la décision de déremboursement de son dispositif médical Osténil pour TRB Chemedica et Arthrum pour LCA SA. Le juge des référés est le juge administratif qui permet d'obtenir des mesures provisoires et rapides.

Osténil représente 53,45% du chiffre d'affaire de TRB Chemedica et Arthrum représente 66,25% du chiffre d'affaire de LCA SA. En effet, l'arrêté du 24 mars 2017 portant sur la radiation des DM de la LPPR met en péril la survie économique de ces deux entreprises. TRB Chemedica et LCA SA obtiennent la suspension de l'arrêt pour leur dispositif médical Osténil et Arthrum en raison du préjudice économique que celui représente.(48) (49)

Ces deux dispositifs médicaux sont restés remboursés jusqu'au 1^{er} décembre 2017, concomitamment au Hyalgan.

L'acide hyaluronique utilisé dans la gonarthrose a donc été déremboursé en deux temps. Les dispositifs médicaux ont en un premier temps été déremboursés par arrêté du 24 mars 2017 suite à l'avis défavorable de la CNEDiMTS. Le déremboursement du médicament Hyalgan a suivi conformément aux règles de la concurrence et à l'avis de la commission de la transparence.

Conclusion

Il est nécessaire de connaître les référentiels des produits de santé pour tout fabricant voulant mettre sur le marché de nouveaux produits de santé. Le cycle de vie d'un produit, les méthodologies de développement sont propres à chaque statut et il est de la responsabilité du fabricant de prouver que son produit est efficace, sécurisé et d'une qualité adéquate à son statut. La fonction des affaires réglementaires dans les industries de la santé a donc un rôle clé lors de la prise de décision de la stratégie de lancement d'un produit et pour rendre les produits de santé sûrs et efficaces et disponibles dans le plus de pays possible.

Au sein de l'union européenne lorsque différentes interprétations de la législation communautaire se produisent, la santé publique peut être mise en danger et les lois de la concurrence peuvent être faussées à l'intérieur des états membres. La définition d'un produit donné en tant que dispositif médical ou de médicament ainsi que l'interprétation de l'application des règles de classification relèvent de la compétence des autorités compétentes des États membres où le produit est sur le marché.

Le nouveau règlement (MDR) vient préciser et modifier certaines règles de classification et permet d'apporter plus de clarté sur la définition des dispositifs médicaux. Les fabricants de dispositifs médicaux doivent bien comprendre la nouvelle réglementation pour se préparer aux changements à venir. Cela implique de travailler en étroite collaboration avec leurs organismes notifiés et les autorités compétentes. En effet, les nouvelles exigences cliniques, la mise en œuvre de la base de données Eudamed, l'implémentation de l'UDI et les nouvelles obligations en termes de vigilance sont des vrais défis pour les fabricants pour maintenir leurs dispositifs sur le marché européen. Un des facteurs bloquants à la recertification reste la capacité des organismes notifiés qui sont engorgés et qui devront réévaluer tous les dispositifs médicaux pour qu'ils puissent rester sur le marché avant mai 2024.

BIBLIOGRAPHIE :

1. EMA. Manual on borderline and classification in the community regulatory framework for medical devices. Version 1.22 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/35582>
2. Parlement européen. 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 [Internet]. avr 5, 2017. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=EN>
3. Council Directive 93/42/EEC of 14 June 1993 concerning medical devices [Internet]. 169, 31993L0042 juill 12, 1993. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/1993/42/oj/eng>
4. European Court Reports. Arrêt de la Cour (cinquième chambre) du 30 novembre 1983. - Procédure pénale contre Leendert van Bennekom. - Demande de décision préjudicielle: Arrondissementsrechtbank Amsterdam - Pays-Bas. - Notion de « médicaments » - « Préparations pharmaceutiques ». - Affaire 227/82. [Internet]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A61982CJ0227>
5. Connelly R. Things About eCTD You May Not Have Known – Certara [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.certara.com/2017/07/21/things-about-ectd-you-may-not-have-known/?ap%5B0%5D=RW&ap%5B1%5D=RW>.
6. Korakianiti E. Marketing Authorisation: The Evaluation Process [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/presentation/marketing-authorisation-evaluation-process-dr-evdokia-korakianiti_en.pdf
7. Directive 2001/83/EC of the European Parliament and of the Council of 6 November 2001 on the Community code relating to medicinal products for human use [Internet]. 2001 [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/en/ALL/?uri=CELEX%3A32001L0083>
8. Anonymous. Authorisation procedures - National authorisation procedures [Internet]. Public Health - European Commission. 2016 [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/authorisation-procedures-national_en
9. Directive 2004/27/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending Directive 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use (Text with EEA relevance) [Internet]. 136, 32004L0027 avr 30, 2004. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2004/27/oj/eng>
10. Normes [Internet]. ISO. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <http://www.iso.org/cms/render/live/fr/sites/isoorg/home/standards.html>
11. Arrêté du 20 janvier 1992 relatif aux bonnes pratiques de fabrication.
12. Bonnes pratiques - Matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 déc 2019].

Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/\(offset\)/2](https://www.anism.sante.fr/Activites/Elaboration-de-bonnes-pratiques/Bonnes-pratiques-Matieres-premieres-a-usage-pharmaceutique-MPUP/(offset)/2)

13. Commission Directive 2003/94/EC of 8 October 2003 laying down the principles and guidelines of good manufacturing practice in respect of medicinal products for human use and investigational medicinal products for human use (Text with EEA relevance) [Internet]. 2003. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2003/94/oj/eng>
14. Règlement délégué (UE) n ° 1252/2014 de la Commission du 28 mai 2014 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en ce qui concerne les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication des substances actives des médicaments à usage humain Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE [Internet]. OJ L, 32014R1252 nov 25, 2014. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2014/1252/oj/eng
15. DAUE R. EudraLex - Volume 4 - Good Manufacturing Practice (GMP) guidelines [Internet]. Public Health - European Commission. 2017 [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en
16. Combination Products A Primer For Medical Device Makers [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.meddeviceonline.com/doc/combination-products-a-primer-for-medical-device-makers-0001>
17. EMA C for MP for HU (CHMP). Guideline on the quality requirements for drug-device combinations [Internet]. 2019. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-quality-requirements-drug-device-combinations_en.pdf
18. Avis aux demandeurs : Guide pour les organismes notifiés et les fabricants relatif à la procédure à suivre et à la documentation nécessaire pour la consultation de l'ANSM sur la sécurité, la qualité et le profil bénéfique / risque de l'ajout de la substance à un dispositif médical. [Internet]. 2010. Disponible sur: https://www.anism.sante.fr/var/anism_site/storage/original/application/566fd8559d65f43c8ab0e4a5a73d259a.pdf
19. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 24 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9555760>
20. Good pharmacovigilance practices | European Medicines Agency [Internet]. [cité 24 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/post-authorisation/pharmacovigilance/good-pharmacovigilance-practices#final-gvp-modules-section>
21. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé. 2011-2012 déc 29, 2011.
22. Code de la propriété intellectuelle - Article L711-1. Code de la propriété intellectuelle.

23. Règlement (CE) n° 207/2009 du Conseil du 26 février 2009 sur la marque communautaire (version codifiée) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32009R0207 mars 24, 2009. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2009/207/oj/fra>
24. Directive (UE) 2015/2436 du Parlement Européen et du Conseil du 16 décembre 2015 rapprochant les législations des États membres sur les marques (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 336, 32015L2436 déc 23, 2015. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2015/2436/oj/fra>
25. Règlement (UE) 2015/2424 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 2015 modifiant le règlement (CE) n° 207/2009 du Conseil sur la marque communautaire et le règlement (CE) n° 2868/95 de la Commission portant modalités d'application du règlement (CE) n° 40/94 du Conseil sur la marque communautaire, et abrogeant le règlement (CE) n° 2869/95 de la Commission relatif aux taxes à payer à l'Office de l'harmonisation dans le marché intérieur (marques, dessins et modèles) (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32015R2424 déc 24, 2015. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/reg/2015/2424/oj/fra>
26. EUIPO. Processus d'enregistrement [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://euipo.europa.eu/ohimportal/fr/registration-process>
27. Family Branding and Consumer Brand Choice - Joseph N. Fry, 1967 [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/002224376700400301>
28. 2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf
29. Décret n° 2012-741 du 9 mai 2012 portant dispositions relatives à la publicité pour les médicaments à usage humain. 2012-741 mai 9, 2012.
30. Supports publicitaires GP autorisés et présentation des mentions obligatoires associées - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Publicite-pour-les-medicaments/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-grand-public/Recommandations-pour-la-publicite-aupres-du-public/Supports-publicitaires-GP-autorises-et-presentation-des-mentions-obligatoires-associees>
31. Décret n° 2012-743 du 9 mai 2012 relatif à la publicité pour les dispositifs médicaux. 2012-743 mai 9, 2012.
32. Décret n° 2013-950 du 23 octobre 2013 relatif à la pénalité financière pouvant sanctionner les fabricants ou distributeurs de dispositifs médicaux en raison d'une interdiction ou d'un retrait de publicité en application de l'article L. 165-8-1 du code de la sécurité sociale. 2013-950 oct 23, 2013.
33. Arrêté du 21 décembre 2012 fixant la liste des dispositifs médicaux pouvant faire l'objet d'une publicité auprès du public en application de l'article L. 5213-3 du code de la santé publique.

34. Décret n° 2014-955 du 21 août 2014 relatif à la suppression de la vignette pharmaceutique. 2014-955 août 21, 2014.
35. Règlement délégué (UE) 2016/161 de la Commission du 2 octobre 2015 complétant la directive 2001/83/CE du Parlement européen et du Conseil en fixant les modalités des dispositifs de sécurité figurant sur l'emballage des médicaments à usage humain (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. OJ L, 32016R0161 févr 9, 2016. Disponible sur: http://data.europa.eu/eli/reg_del/2016/161/oj/fra
36. Gentilini M, Juillet Y, Adolphe M, Andriollo O, Gentilini M, Hascoet J-M, et al. Les médicaments falsifiés. Plus qu'un scandale, un crime. Bull Académie Natl Médecine. nov 2015;199(8-9):1433-48.
37. La sérialisation : un enjeu sans précédent en matière de santé publique [Internet]. France MVO - Sérialisation. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.france-mvo.fr/comment/>
38. European Commission. MDCG 2019-4 Timelines for registration of device data elements in EUDAMED - [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/34921?locale=en>
39. Camus D, Thiveaud D, Josseran A, Barthélémy C-E, Chambrin P-Y, Hebbrecht G, et al. Nouveau règlement européen des dispositifs médicaux : comment l'écosystème français doit saisir l'opportunité d'EUDAMED et du système IUD, tout en dépassant les contraintes. Therapies. 1 févr 2019;74(1):59-72.
40. FAQ on UDI, Part 1: Facts About the Unique Device Identification Directive [Internet]. FOBA Blog. 2018 [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.fobalaser.com/blog/faq-on-udi-part-1-facts-about-the-unique-device-identification-directive/>
41. 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. :3.
42. Venugopalan V, Shriner KA, Wong-Beringer A. Regulatory Oversight and Safety of Probiotic Use. Emerg Infect Dis. nov 2010;16(11):1661-5.
43. Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food [Internet]. [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: https://www.who.int/foodsafety/fs_management/en/probiotic_guidelines.pdf
44. Revue Prescrire. Probiotiques par voie vaginale : soumis à autorisation. août 2019;(430):80-1.
45. Retour sur la séance de la Commission d'évaluation initiale du rapport bénéfice/risque des produits de santé 6 décembre 2018 [Internet]. 2018 [cité 13 déc 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/33cf65c1f7151bec51441b880511683d.pdf
46. L'arthrose - Site officiel de l'AFLAR - Association anti-rhumatismale [Internet]. [cité 17 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.aflar.org/l-arthrose-12>

47. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit - HYALGAN 20 mg/2 ml, solution injectable pour voie intra-articulaire en seringue pré-remplie [Internet]. [cité 17 déc 2019]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=64052038&typedoc=R>
48. Conseil d'État, Juge des référés, 12/05/2017, 409570, Inédit au recueil Lebon [Internet]. Inédit au recueil Lebon. 2017 [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do?oldAction=rechJuriAdmin&idTexte=CETATEXT000034737426&fastReqId=1702101400&fastPos=4>
49. Conseil d'État, Juge des référés, 24/05/2017, 409983, Inédit au recueil Lebon [Internet]. Inédit au recueil Lebon. 2017 [cité 19 déc 2019]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichJuriAdmin.do;jsessionid=6A8F43C860D6BA2BE770E1B73B864A2C.tpdila15v_2?oldAction=rechJuriAdmin&idTexte=CETATEXT000034829192&fastReqId=180113096&fastPos=195

Nom : Gardin
Prénom : Marion

Titre de la thèse : Dispositif médical ou médicament, quel statut choisir ?

Mots-clés : Dispositif médical, médicament, directive, règlement, statut juridique, conception, dossier AMM, marquage CE.

Résumé :

Le développement, la conception, la mise sur le marché, les demandes de remboursement, la promotion et la vigilance répondent à des obligations différentes selon le statut d'un produit de santé. Certains produits répondent à la fois à la définition d'un dispositif médical et d'un médicament. C'est alors à l'industriel de choisir ce statut en amont afin de définir une stratégie de développement du produit de santé. Le choix du statut est crucial car le mécanisme d'action et les allégations revendiqués en dépendront.

Membres du jury :

Président : Docteur Nicolas Blanchemain – Maître de conférences – Université de Lille

Directeur : Professeur Bertrand Décaudin, Doyen de la Faculté de pharmacie de Lille, Professeur des Universités – Praticien Hospitalier, Université de Lille – CHU Lille

Membre(s) extérieur(s) :

-Docteur Anne Ceriez, Docteur en médecine – Praticien hospitalier – Diabétologue – Chef de service de médecine polyvalente – CH Cambrai

-Docteur Jean Arnoult, Docteur en pharmacie – Pharmacien d'officine – Président de l'Ordre régional des pharmaciens