HAL
open science

La maîtrise des changements dans les industries de santé : médicament versus dispositif médical

Yasmine Sadji

To cite this version:

Yasmine Sadji. La maîtrise des changements dans les industries de santé : médicament versus dispositif médical . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01552784

HAL Id: dumas-01552784

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01552784v1

Submitted on 3 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 30 Juin 2017

PAR

Madame Yasmine SADJI

Née le 29 Novembre 1991 à Aix-en-Provence

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LA MAITRISE DES CHANGEMENTS DANS LES INDUSTRIES DE SANTE : MEDICAMENT VERSUS DISPOSITIF MEDICAL

JURY :

Président : Monsieur Philippe PICCERELLE

Membres : Madame Marie-Pierre SAVELLI

Monsieur Joël KIRKORIAN

Université d'Aix-Marseille – Faculté de Pharmacie – 27 bd Jean Moulin – CS 30064 - 13385 Marseille cedex 05 - France
Tél. : +33 (0)4 91 83 55 00 - Fax : +33 (0)4 91 80 26 12

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – CS 30064 - 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Sandrine NOURIAN
Responsable de la Scolarité :	Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
NUTRITION ET DIETETIQUE	M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U.

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE	M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Philippe CHARPIOT
BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN Mme Florence SABATIER-MALATERRE
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Nathalie BARDIN Mme Dominique ARNOUX Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET M. Michel DE MEO Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Henri PORTUGAL Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Philippe GALLICE
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE	M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Catherine DIANA Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Thierry ATHUYT
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	M. Philippe BESSON

AHU

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE	Mme Camille DESGROUAS

Mise à jour : 1/12/2015

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	Mme Diane BRAGUER
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Athanassios ILIADIS
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Bruno LACARELLE
TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT	Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Hot BUN M. Joseph CICCOLINI Mme Raphaëlle FANCIULLINO
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD M. Stéphane HONORÉ Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHARMACODYNAMIE	M. Philippe GARRIGUE

ATER

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlel BOUHLEL

Mise à jour : 1/12/2015

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

Mise à jour le 1er décembre 2015

REMERCIEMENTS

À Monsieur Piccerelle, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse, merci pour vos enseignements et votre disponibilité. Veuillez croire en l'expression de ma profonde gratitude.

À Madame Savelli, merci d'avoir accepté l'encadrement de cette thèse, pour vos conseils, votre disponibilité et vos enseignements. Veuillez recevoir le témoignage de ma profonde gratitude.

À Monsieur Kirkorian, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, pour vos conseils et votre disponibilité. Veuillez croire en l'expression de ma profonde reconnaissance.

À toute l'équipe pédagogique de la faculté, pour leurs enseignements.

À toutes les personnes qui ont contribuées de près comme de loin à mon apprentissage du métier, Béatrice, Florence, Rachida, Fanny, Antoine, Roxane, Alexandra, Sandrine, Alexandre, Stéphanie, Lydie et pleins d'autres encore.

À mes parents, ma mère Djamila et mon père Lakhdar, pour l'éducation et tout l'amour qu'ils m'ont apporté, merci pour votre soutien et encouragements.

À mes sœurs Mélissa et Inès pour leur amour, leur soutien et encouragements tout au long de mes années d'études.

À mes grands-parents.

À mes tantes et oncles.

À mes cousines et cousins.

À Ghada, une de mes plus belles rencontres pour ces moments partagés, son soutien et son affection qui ont largement contribués à ma réussite.

À Soussou, une très belle rencontre, je n'oublie pas les moments passés ensemble, son soutien et ces fous rires partagés.

À Marine, une très belle rencontre, de très bons moments passés ensemble que je n'oublierai pas.

À Sinda, Ibaa, Myriam, Laurie, Hager, Cécile, et pleins d'autres que j'oublie pour les bons moments passés ensemble.

À tous mes camarades de promo à qui je souhaite une très bonne réussite.

À tous mes camarades du Master Management de la qualité avec lequels je garde de très bons souvenirs.

À Graziella, qui a toujours était là pour moi, une amitié qui dure depuis le Collège, merci pour ton amour et ton soutien permanent.

À Ishak, pour l'affection et le soutien qu'il m'apporte au quotidien.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS 10

LISTE DES FIGURES 12

LISTE DES TABLEAUX 13

INTRODUCTION 14

PREAMBULE 16

I. Définitions 16

1. Le médicament 16

2. Le dispositif médical 18

3. Comparaison entre les deux produits 20

PARTIE 1 : CYCLE DE VIE DES PRODUITS 21

I. Le médicament 22

1. Le cadre réglementaire européen 22

2. Le développement d'un médicament 24

2.1. La recherche pharmaceutique 24

2.2. Le développement préclinique 25

2.3. Le développement clinique 27

3. L'enregistrement du médicament 28

4. La fabrication du médicament : gestion de la qualité 36

4.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication 36

4.2. Les lignes directrices ICH 38

4.3. L'ICH Q9 : « La Gestion du Risque » 38

4.4. L'ICH Q10 : « Le Système Qualité Pharmaceutique » 42

II. Le dispositif médical 44

1. Le cadre réglementaire Européen 44

2. Les principaux textes de référence 45

2.1. Les Directives européennes 45

2.2. Les guides MEDDEV 46

2.3. Les normes 47

2.4. Les guides de bonnes pratiques NBOG 49

2.5. Les guides nationaux 50

3. Le marquage « CE » 50

3.1. Le cadre général 50

3.2. Les acteurs du marquage CE 52

3.2.1. Le fabricant 52

3.2.2. L'Organisme Notifié 52

3.2.3. L'Autorité Compétente 53

4. Le développement du DM 54

4.1. La phase de conception 55

4.2. La gestion des risques 56

4.3. L'évaluation préclinique 58

4.4. L'évaluation clinique 59

5. Le dossier technique de marquage CE 60

6. L'évaluation de la conformité 64

6.1. Choix des procédures 64

6.2. Conception 66

6.2.1. Examen de la conception 66

6.2.2. Examen CE de type (Annexe III) 67

6.3. Système qualité 67

6.3.1. Système complet d'assurance de la qualité (Annexe II) 68

6.3.2. Assurance de la qualité de la production (Annexe V) 68

6.3.3. Assurance de la qualité des produits (Annexe VI) 68

6.4. Vérification CE (Annexe IV) 69

7. Le système de management de la qualité des fabricants de dispositifs médicaux : La norme ISO 13485 69

8. Evolutions de la réglementation actuelle : le Règlement (UE) 2017/745 70

PARTIE 2 : LA MAITRISE DES CHANGEMENTS OU GESTION DES MODIFICATIONS 72

I. Aperçu des référentiels qualité applicables aux produits 74

II. Définitions 75

1. Changement ou modification 75

2. Comparaison avec la déviation, la dérive et la dérogation 76

2.1. Déviation 76

2.2. Dérive 76

2.3. Dérogation 76

III. Les origines du changement 77

IV. Les types de changements ou modifications 79

V. Le médicament : les principaux référentiels existants 80

1. Les BPF des substances actives et des médicaments à usage humain (Bulletin officiel N° 2015/12bis) 80

2. L'ICH Q9 : la gestion du risque qualité 83

3. L'ICH Q10 : le système qualité pharmaceutique 84

4. Le Règlement (CE) n°1234/2008 relatif aux modifications d'AMM (variations) 85

4.1. Modification mineure de type IA 86

4.2. Modification mineure de type IB 86

4.3. Modification majeure de type II 86

5. Lignes directrices concernant les modifications d'AMM : relation avec l'autorité compétente 87

VI. Le dispositif médical : les principaux référentiels existants 88

1. La Directive 93/42/CEE 88

2. La norme ISO 13485 91

2.1. Chapitre 4 : Système de management de la qualité 91

2.2. Chapitre 7 : Réalisation du produit 92

2.3. Chapitre 8 : Mesurage, Analyse et Amélioration 94

3. Le guide de Bonnes pratiques NBOG 95

3.3. Gestion des modifications par le fabricant 95

3.4. Gestion des modifications par l'Organisme Notifié 97

4. Le guide LNE/ G-MED pour l'interprétation des modifications substantielles 98

VII. La gestion interne des modifications 101

1. Définitions 101

1.1. La maîtrise des modifications ou « Change Control » 101

1.2. Le système de maîtrise des modifications ou « Change Control System » 101

2. Evaluation de l'impact et des conséquences d'une demande de modification 102

2.1. Impact réglementaire 102

2.2. Impact industriel 105

3. Rôles et responsabilités 106

4. Les acteurs du changement 106

4.1. Le demandeur 106

4.2. Les examinateurs (Le Comité de Change Control) 107

4.3. Les exécutants 107

4.4. Le chef de projet 107

5. Les étapes d'une demande de modification 108

5.1. Demande de modification 108

5.2. Evaluation de la demande par le Comité de maîtrise des changements 109

5.3. Elaboration du plan d'action 110

5.4. Mise en œuvre et suivi du plan d'action ainsi que liste des documents modifiés et/ou créés 110

5.5. Revue et approbation finale 110

5.6. Clôture et archivage de la demande 110

6. Systèmes informatisés 111

CONCLUSION 112

BIBLIOGRAPHIE 114

Annexe 1 118

Annexe 2 120

Annexe 3 122

Annexe 4 125

Annexe 5 127

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	Autorité Compétente
AR	Affaires Réglementaires
AFNOR	Association Française de NORmalisation
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AQ	Assurance Qualité
AR	Affaires Réglementaires
BPC	Bonnes Pratiques Cliniques
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
BPL	Bonnes Pratiques de Laboratoires
CC	Change Control
CCS	Change Control System
CE	Commission Européenne
CEE	Communauté Economique Européenne
CEN	Comité Européen de Normalisation
CENELEC	Comité Européen de Normalisation en Electronique et Electrotechnique
CPP	Comité de Protection des Personnes
CQ	Contrôle Qualité
CSP	Code de la Santé Publique
CTD	Common Technical Document
DM	Dispositifs Médicaux
DMDIV	Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro
DMIA	Dispositifs Médicaux Implantables Actifs
EE	Exigences Essentielles
ETSI	European Telecommunication Standards Institute

ICH	International Conference on Harmonization
ISO	International Organization for Standardization
MEDDEV	MEDical DEVices
MDEG	Medical Devices Experts Group
NBOG	Notified Body Operations Group
ON	Organisme Notifié
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SMQ	Système de Management de la Qualité

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Structure du format CTD (19)..... 30

Figure 2 : Schéma du processus général de gestion du risque qualité selon l'ICH Q9 (23)..... 40

Figure 3 : Les grandes étapes de l' apposition du marquage CE (35)..... 51

Figure 4 : Relations entre les acteurs du marquage CE (29) 54

Figure 5 : Procédure d'accès au marquage CE suivant la classe (5)..... 65

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Correspondance entre le CTD et les critères d'AMM..... 35

Tableau 2 : Résumé de la constitution d'un dossier technique (26)..... 63

Tableau 3 : Récapitulatif des référentiels applicables au médicament et DM..... 74

Tableau 4 : Comparaison des types d'évènements (41)..... 77

Tableau 5 : Exemples de causes de changement 78

Tableau 6 : Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie du produit (25)..... 85

Tableau 7 : Parties des Annexes de la Directive 93/42/CEE abordant les modifications (45)..... 89

Tableau 8 : Potentiels impacts sur les dossiers d'AMM ou de Marquage CE 103

Tableau 9 : Exemples d'impacts industriels en fonction de la nature de la modification (46) 105

INTRODUCTION

Les produits de santé présents sur le marché sont nombreux et d'une grande diversité (médicaments, dispositifs médicaux, produits cosmétiques etc.). Pour permettre une bonne gestion de leur fabrication au sein des industries de santé, il incombe au pharmacien de connaître la spécificité de leur réglementation et de contribuer à la mise en place, au maintien et à l'amélioration continue des systèmes de gestion de la qualité adaptés à chaque type de produit.

En effet, le contexte de mondialisation actuel, impose aux industries de santé d'être particulièrement dynamiques et réactives, face aux changements auxquels elles sont de plus en plus exposées, pour des raisons d'ordre réglementaire, économique et environnementale ; les industriels ainsi que les autorités de santé doivent donc sans cesse s'adapter et maîtriser ces changements.

L'objectif de ce travail consiste à présenter les diverses documentations et outils disponibles permettant une bonne maîtrise des changements industriels.
Nous aborderons et de comparons plus précisément deux types de produits de santé amplement utilisés que sont le médicament et le dispositif médical. Ces deux types de produits sont différents de par leurs processus de développement et de par leur mise sur le marché. Leur fabrication et leur contrôle se basent sur des réglementations et des systèmes de gestion de la qualité distincts, permettant de maintenir la qualité, la sécurité et l'efficacité de ces produits.

Dans une première partie, nous développerons les exigences réglementaires relatives au développement, à la mise sur le marché (AMM ou Marquage CE), et à la fabrication d'un

médicament et d’un dispositif médical. Puis dans une deuxième partie, nous expliquerons les origines des changements industriels et nous décrirons les méthodes et les moyens disponibles permettant de s’y adapter au mieux et de les maîtriser.

PREAMBULE

I. Définitions

1. Le médicament

Le médicament possède une définition très précise commune à l'ensemble des pays de l'Union Européenne ; elle est donc primordiale car elle détermine une grande partie des règles qui s'appliquent au médicament en Europe, en particulier l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des spécialités pharmaceutiques.

L'Article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) (transposition en droit français de la définition du médicament de la Directive 2004/27/CE, modifiant la directive 2001/83/CE instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain) définit le médicament comme étant : *« 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*** *».* (1)

Les médicaments sont généralement composés de deux types de substance :

- Principe actif : substance qui peut être d'origine naturelle ou synthétique, qui se caractérise par un mécanisme d'action curatif ou préventif.
- Excipients : substances qui peuvent également être d'origine naturelle ou synthétique. Elles permettent de faciliter l'administration, la conservation et le transport du principe actif jusqu'à son site d'absorption. Leur particularité est de ne posséder aucun effet curatif ou préventif sur l'organisme.

Selon leur mode de production, les médicaments peuvent entrer sous différentes catégories, notamment :

- Les médicaments fabriqués en grande quantité, par les industries pharmaceutiques, et possédant une autorisation de mise sur le marché (AMM) sont dénommés spécialités pharmaceutiques. Chaque spécialité a un nom de marque et une dénomination commune internationale (DCI) propre à chaque principe actif ;

- Les médicaments préparés dans les officines de ville ou les hôpitaux sont appelés préparations magistrales, officinales ou hospitalières. Ces préparations sont réalisées suite à une prescription spécifique pour un ou plusieurs patients.

Suivant la destination et l'usage principal de ces spécialités et préparations, les fabricants ou préparateurs peuvent les présenter sous diverses formes galéniques : solides (comprimés, gélules etc.), semi-solides (pommades, crèmes etc.) ou liquides (solution buvables, injectables etc.).

Le médicament doit être administré dans les conditions les plus optimales d'utilisation, à cet effet, des étiquetages adaptés et des notices d'information doivent lui être toujours associées. (2)

2. Le dispositif médical

La définition du dispositif médical (DM) est commune à l'ensemble des Etats membres de l'Union Européenne.

L'Article L5211-1 du CSP (transposition en droit français de la définition du dispositif médical de la Directive 93/42/CEE et du Règlement (UE) 2017/745 relatifs aux DM) définit le DM comme étant :

« Tout ***instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine****, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels nécessaires au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue* ***n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme****, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens. Constitue également un dispositif médical le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.*

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs. » (DMIA) (3)

Les dispositifs médicaux relevant de la Directive 93/42/CEE sont répartis en quatre classes, **en fonction de leur niveau de risque.** A chaque classe sont associées des règles d'évaluation et de contrôle spécifiques :

- ***Classe I (classe de risque la plus faible),*** qui comprend par exemple les lunettes correctrices, les véhicules pour personnes handicapées, les béquilles, etc. ;

- ***Classe IIa (risque potentiel modéré/mesuré),*** qui comprend par exemple les lentilles de correction, les appareils d'échographie, les couronnes dentaires etc. ;
- ***Classe IIb (risque potentiel élevé/important),*** qui comprend notamment les préservatifs, les produits d'entretien des lentilles etc. ;
- ***Classe III (risque le plus élevé),*** qui inclut par exemple les implants mammaires, les stents, les prothèses de hanche, etc. (4)

La classification se fait conformément aux règles figurant dans l'annexe IX de cette Directive. Les parties I et II de cette annexe fournissent les définitions et les modalités d'application des règles de classification. Il est impératif de passer en revue les 18 règles de la partie III de l'annexe IX, car il est courant que plusieurs de ces règles soient applicables à un même produit ; dans ce cas, c'est la classe la plus élevée qui doit être retenue. Ces règles s'appuient sur les critères suivants :

• Durée d'utilisation ;

• Caractère invasif ou non, et type d'invasivité (chirugical ou non) ;

• Possibilité ou non de réutilisation ;

• Visée thérapeutique ou diagnostique ;

• Dépendance éventuelle à une source d'énergie ;

• Partie du corps en contact avec le dispositif (5)

La classification d'un dispositif médical est de la **responsabilité du fabricant**. Pour ce faire, le fabricant s'appuie sur ces règles de classification, en fonction de la finalité médicale que ce dernier revendique pour son produit. L'Organisme Notifié (ON) *(Cf. Partie 1, II.3.2. Les acteurs du marquage CE)* doit approuver la classification choisie par le fabricant pour son DM. Cependant, si un litige survient entre l'ON et le fabricant sur la classification du DM, il revient l'Autorité Compétente (AC) de trancher. (4)

3. Comparaison entre les deux produits

Le médicament et le dispositif médical sont tous deux utilisés à de mêmes fins (thérapeutiques, diagnostiques, préventives…), mais leur principale différence se situe essentiellement au niveau de leur **mode d'action**. En effet, le médicament agit sur « les fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique », alors que le dispositif médical agit généralement par une action physique ou mécanique. Contrairement aux médicaments qui ont des formes galéniques définies (comprimés, gélules, solutions…), les dispositifs médicaux représentent un vaste ensemble de produits beaucoup plus hétérogènes. Ainsi, un dispositif médical peut être aussi bien un gant médical, qu'un équipement de radiologie, en passant par une seringue, un pansement ou un implant. (6)

Cependant, il faut savoir que certains dispositifs peuvent être ingérés ou appliqués sur la peau et de ce fait avoir des formes galéniques similaires à celles des médicaments (comprimés, capsules, crèmes, pommades etc.).

Par exemple :

- Des comprimés libérant des actifs piégeant en partie les graisses issues de l'alimentation et empêchant leur absorption par l'organisme, utilisés dans la prévention et le traitement du surpoids.
- Des crèmes à base d'acide hyaluronique, utilisées comme cicatrisant des plaies infectées et des brûlures.

PARTIE 1 : CYCLE DE VIE DES PRODUITS

Le statut des produits de santé est très réglementé. Ces produits sont placés en France sous le contrôle de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM). Tout industriel travaillant dans une industrie de santé doit connaître la spécificité de la réglementation de chaque produit de santé et s'adapter régulièrement à l'évolution des normes et des exigences réglementaires applicables à un produit tout au long de son cycle de vie.

Dans cette partie les cycles de vie des produits seront volontairement décrits de manière généraliste.

I. Le médicament

En Europe, la mise sur le marché de tout médicament fabriqué industriellement nécessite au préalable une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM). Ce travail se limitera au développement et à l'enregistrement d'un médicament princeps en Europe.

1. Le cadre réglementaire européen

Les textes européens encadrant la règlementation du médicament sont des Directives et des Règlements :

- Les **Directives** européennes sont des actes juridiques pris par les institutions de l'Union européenne, visant à favoriser l'harmonisation des législations nationales des Etats membres de l'Union Européenne. Elles imposent aux Etats membres des objectifs à atteindre tout en leur laissant le choix quant à la forme et aux moyens afin d'y parvenir. Elles nécessitent une **transposition en droit national**. Il est donc nécessaire de se référer à la législation française (CSP). (7)

- Les **Règlements** européens, sont des actes législatifs qui eux se caractérisent par leur portée générale. Ils sont **obligatoires** dans toutes leurs dispositions se distinguant ainsi des Directives. Ils sont directement applicables, sans transposition, dans tout état membre et ils s'insèrent donc

dans le droit national des états membres de l'Union qui sont contraints de prendre toutes les mesures que nécessite leur application. (8)

La Directive Européenne 2001/83/CE établit le code communautaire relatif aux médicaments à usage humain. Elle a été modifiée par d'autres Directives, et Règlements. Son champ d'application concerne tous les médicaments à usage humain destinés à être mis sur le marché dans les Etats membres de l'Union Européenne et préparés industriellement, tout ou partie.

En France, l'activité des entreprises du médicament s'exerce dans un cadre très strict, fixé par le code de la santé publique. La fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros de médicaments, ainsi que l'exploitation des spécialités pharmaceutiques ne peuvent être effectuées que dans des établissements pharmaceutiques dont l'ouverture est subordonnée à une autorisation délivrée par l'ANSM.

Un médicament ne peut être commercialisé que s'il a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) des autorités sanitaires françaises (l'ANSM) ou européennes (l'Agence Européenne du médicament, EMA). Cette autorisation est délivrée à la suite d'un processus strict d'études contrôlées, destinées à démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, et compilées dans le dossier d'AMM. (9)

2. Le développement d'un médicament

Le développement d'un médicament est un processus très réglementé, de longue durée, environ une dizaine d'années entre la découverte d'une molécule et sa mise sur le marché, et coûteux, plus d'un milliard d'euros. Il s'effectue sous la responsabilité de pharmaciens.

2.1. La recherche pharmaceutique

L'objectif de cette phase est d'identifier des molécules répondant à des besoins médicaux. La phase de recherche comprend tout ce qui conduit au choix d'une substance susceptible de devenir un médicament. Elle est fonction de 3 axes :

- La recherche fondamentale : consiste à la compréhension du fonctionnement normal mais aussi pathologique des systèmes vivants. Elle est indispensable pour améliorer notre compréhension des phénomènes biologiques, et oriente sur la recherche de molécules permettant d'améliorer l'état pathologique.

La recherche fondamentale se fait dans les entreprises de biotechnologies et les laboratoires universitaires, très souvent en partenariat avec les entreprises du médicament.

- La recherche appliquée : consiste en la recherche et l'obtention de molécules actives qui pourraient avoir une utilité contre une maladie spécifique. Ces molécules peuvent être obtenues par des moyens différents :

- L'extraction d'une substance à partir de produits naturels de différentes origines, végétale, animale ou minérale ;
- La synthèse chimique des molécules ;
- La création et la production de substances biologiques par les biotechnologies ;

- La modélisation de molécules thérapeutiques actives.

La recherche appliquée, dans les entreprises du médicament ou de biotechnologies, se base sur les connaissances fondamentales pour découvrir des nouveaux médicaments pouvant prévenir, diagnostiquer, guérir ou traiter des maladies.

Il existe également des recherches qui visent à améliorer la forme galénique des médicaments, c'est-à-dire les modes d'administration de molécules déjà existantes.

- La stratégie d'entreprise : certains laboratoires axent leurs recherches sur le traitement de certaines pathologies, d'autres sur certaines formes galéniques, ou d'autres sur les génériques etc.

Après une étape de « screening », réalisée sur 10 000 molécules identifiées, permettant l'étude des propriétés chimiques et pharmacologiques de celles-ci. Seules celles avec un potentiel intérêt thérapeutique, soit environ 100 molécules, seront conservées afin d'être étudiées. C'est à ce moment qu'ont lieu les premiers dépôts de brevet pour protéger la molécule. (10) (11) (12)

2.2. Le développement préclinique

L'objectif principal des études précliniques est d'évaluer la sécurité de la molécule étudiée. Les études précliniques consistent en l'évaluation de l'efficacité et la toxicité du candidat-médicament avant son éventuel administration chez l'homme. Cette évaluation se fait sur animal (études *in vivo*) et la cellule (études *in vitro*).

Des **études toxicologiques** sont réalisées pour déterminer les doses toxiques du candidat-médicament, identifier les organes cibles pour lesquels celui-ci pourrait être toxique. Elles sont également nécessaires pour la détermination de possibles effets toxiques sur les fonctions de reproduction, et pour l'identification d'un potentiel génotoxique, entre autres. Les résultats obtenus chez l'animal sont ensuite extrapolés à l'homme.

Des **études de pharmacologie** permettent de confirmer le mécanisme d'action et de mesurer l'activité du candidat-médicament dans des modèles *in vitro* et *in vivo* chez l'animal.

Enfin, des **études de pharmacocinétiques** décrivant le devenir du candidat-médicament dans l'organisme doivent être réalisées. Elles comprennent 4 étapes que sont respectivement, l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'élimination du produit. Elles permettent de suivre et de mesurer les concentrations de la molécule dans les fluides biologiques, et ainsi d'analyser les effets biologiques observés en fonction des doses administrées.

Les laboratoires responsables des essais non-cliniques doivent respecter les ***Bonnes Pratiques de Laboratoires*** (BPL). Elles constituent un système de garantie de la qualité du mode d'organisation et de fonctionnement de ces laboratoires, permettant *in fine* la qualité, la validité et la reproductibilité des données relatives aux essais de sécurité non-cliniques.

Sur la centaine de molécules étudiées, seulement une dizaine pourront être utilisées chez l'homme. (13)

2.3. Le développement clinique

En Europe, les essais cliniques sont très encadrés par la loi afin de garantir la sécurité des volontaires. Tout démarrage d'un essai clinique au sein d'un Etat membre, requiert au préalable un **avis favorable d'un Comité d'éthique** (en France, le Comité de Protection des Personnes ou CPP) et une **autorisation d'une AC en matière de médicament** (en France, L'ANSM) (14). Les phases d'études cliniques réalisées sont étroitement surveillées par les instances réglementaires. Le respect des ***Bonnes pratiques Cliniques*** (BPC) permet d'assurer la qualité et la véracité des essais cliniques ainsi que le respect de l'éthique.

Phase I ***(Sécurité)***

Cette phase est habituellement menée sur des volontaires (quelques dizaines) sains, mais qui dans certains cas, en fonction du produit évalué, peuvent être malades (Par exemple dans le domaine de la cancérologie). Elle consiste à l'évaluation de la **toxicité** et de la **tolérance** du médicament. Les résultats permettent de vérifier les doses tolérables du médicament chez l'Homme qui avaient été calculées à partir des résultats obtenus chez l'animal. De plus, on recherche d'éventuels effets secondaires et l'on étudie le devenir du médicament dans l'organisme (son absorption, sa distribution, son métabolisme, son élimination...).

Phase II ***(étude pilote)***

Cette phase est réalisée sur un groupe de volontaires malades (quelques centaines). Elle consiste à vérifier la toxicité et l'efficacité du produit. L'objectif est de déterminer **la dose minimale tolérée et bien efficace** du candidat-médicament.

Phase III ***(étude pivot)***

Cette phase permet d'évaluer l'**efficacité** du candidat-médicament sur une population plus large de patients (quelques milliers), représentative des personnes à qui est destiné le médicament. Celui-ci doit être comparé au traitement de référence le cas échéant ou à un placebo.

Les essais de phase 3 doivent permettre d'établir le **rapport bénéfice/risque** du médicament étudié.

La phase 3 aboutit au dépôt du dossier d'Autorisation de mise sur le marché (AMM).

Phase IV ***(Post-AMM)***

La phase 4 de l'essai a lieu après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché du médicament. C'est une longue phase de surveillance, destinée à détecter d'éventuels effets secondaires (graves ou rares) du médicament tout au long de sa commercialisation. Elle permet de vérifier l'innocuité du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et de mieux cibler la population à traiter. La surveillance et les études réalisées en post-AMM doivent se conformer aux plans de pharmacovigilance et au plan de gestion des risques (PGR) définis dans le cadre de l'AMM. (15) (16)

3. L'enregistrement du médicament

La mise sur le marché d'un médicament dans un État membre requiert au préalable une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette AMM doit être délivrée par l'autorité compétente de cet État membre. Une autorisation de mise sur le marché ne peut être délivrée qu'à un demandeur établi dans un Etat membre de l'Union européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen. En vue de l'octroi d'une AMM, une demande par le biais du

dépôt d'un dossier d'AMM doit être présentée auprès de l'autorité compétente de l'État membre concerné.

Le dossier d'AMM regroupe les preuves précliniques et cliniques de sécurité et d'efficacité du médicament. Il démontre que la chaîne de vigilance et le contrôle mis en place par le fabricant permettent d'assurer la reproductibilité de la qualité du médicament. (17)

Le titulaire de l'AMM est responsable de la mise sur le marché du médicament. L'autorisation est délivrée pour une durée de cinq ans et peut ensuite être renouvelée. (18)

Le dossier de demande d'AMM doit être rédigé dans un format standardisé international appelé CTD (Common Technical Document). En effet, ce format a été agrée au niveau international par la Conférence Internationale sur l'harmonisation des critères d'homologation des produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) (19), crée en 1990, dont le but est d'harmoniser la documentation relative à l'évaluation réglementaire des produits de santé. Elle regroupe notamment l'Union Européenne, le Japon et les États-Unis. L'intérêt de ce format standardisé est de réduire le temps et les ressources nécessaires pour la rédaction des dossiers d'AMM par les laboratoires pharmaceutiques, mais aussi de faciliter les processus d'évaluation par les autorités réglementaires en se fondant sur des critères identiques. Ce format CTD est applicable pour toute demande d'autorisation de mise sur le marché, indépendamment de la procédure choisie par le laboratoire pharmaceutique (procédure nationale, décentralisée, centralisée et de reconnaissance mutuelle), et pour tout type de produit (nouvelles entités chimiques, radiopharmaceutiques, vaccins, à base de plantes etc.).

La présentation et le format général du CTD sont détaillés dans le guide « *Notice to Applicants, Medicinal products for human use, Volume 2B* ».

Le format CTD d'un dossier de demande d'AMM est constitué de 5 Modules comme décrit dans la figure 1.

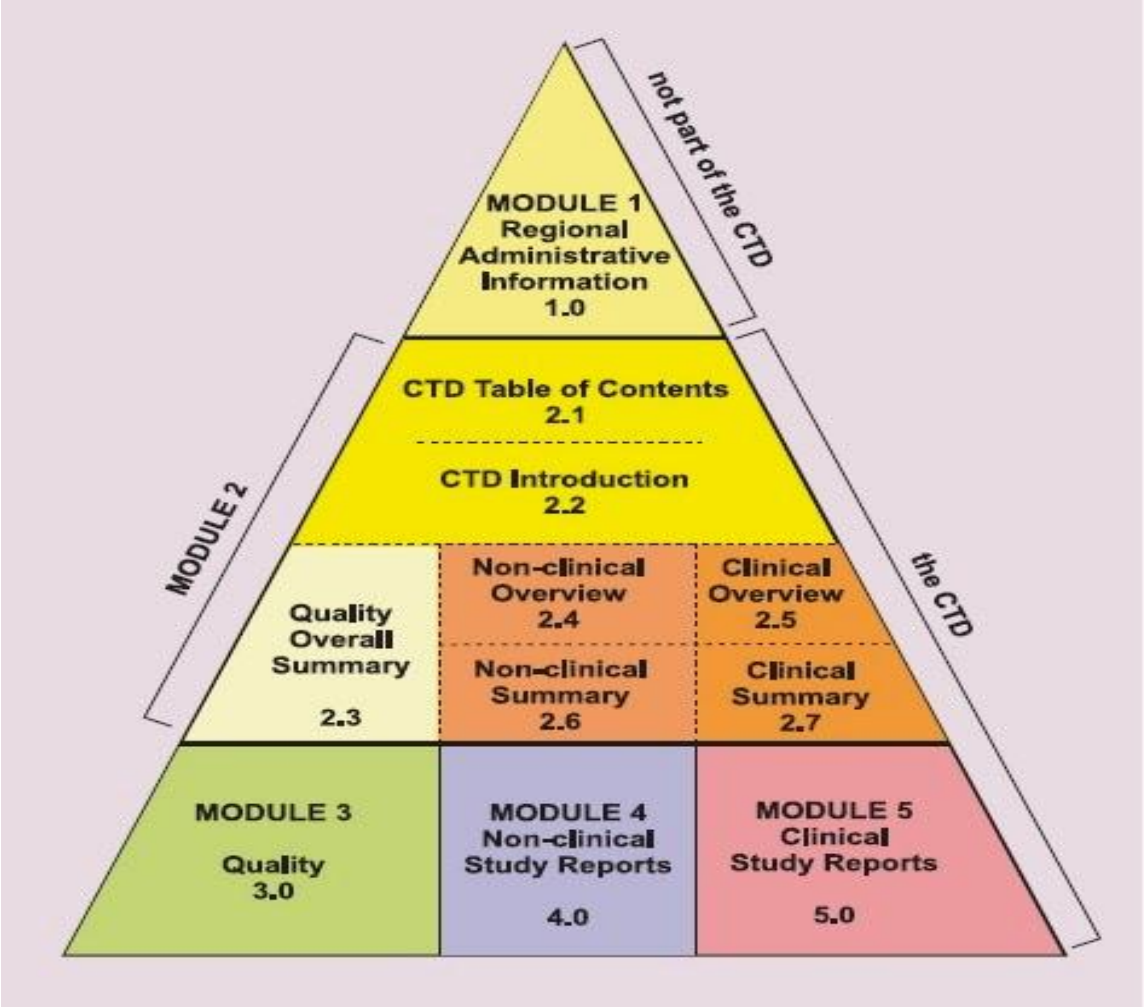

Figure 1 : Structure du format CTD (19)

Ces 5 modules doivent être présentés en respectant strictement la présentation, le contenu et le système de numérotation, défini dans le guide.

<u>Le Module 1</u> ***(Informations administratives et de prescription)***

Le Module 1 correspond à la partie administrative (Annexe 1). Les documents requis sont spécifiques à chaque pays. Il est donc important de vérifier au préalable la documentation requise correspondant aux autorités réglementaires du pays dans lequel l'on veut mettre sur le marché un médicament.

On peut y retrouver à titre d'exemple un formulaire de demande d'enregistrement, des informations sur le produit (RCP, notice, étiquetage etc.), ou encore des informations sur les experts qualité, non-clinique et clinique (curriculum vitae, qualifications etc.).

<u>Le Module 2</u> ***(Résumés du CTD)***

Le Module 2 (Annexe 2) présente le résumé des données qualité, cliniques et non-cliniques contenues dans les Module 3,4 et 5 du dossier d'AMM. Il comprend 7 sections :

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

Le Module 2 doit apporter les informations suivantes :

- **Informations sur le produit ;**
- **Résumé du dossier qualité ;**

- **Résumé du dossier non clinique** (tableau : type d'étude, d'espèce, méthode d'administration etc.) ;
- **Résumé de la partie clinique** (tableau : structure des études, méthodes, durée, type de contrôle etc.).

Le Module 3 ***(Qualité)***

Le Module 3 (Annexe 3) rassemble toutes les données relatives à la qualité du produit. La structure que doit respecter ce module est décrite dans les lignes directrices *ICH CTD-guidelines for Quality* (ICH M4Q).

Ce module se divise en deux sections :

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

Dans la section 3.2.S relative à la substance active sont demandées les informations suivantes :

- ***Informations Générales*** (nomenclature, structure, propriétés générales) ;
- ***Fabrication*** (raison sociale, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des matières premières, des étapes critiques et des produits intermédiaires, finaux, validation du procédé de fabrication et développement pharmaceutique) ;
- ***Caractérisation*** (élucidation de la structure et impuretés) ;
- ***Contrôle de la substance active*** (spécifications utilisées pour le contrôle de routine et leur justification, méthodes analytiques et leur validation et résultats des contrôles réalisés sur les différents lots) ;
- ***Substances de références ;***
- ***Conditionnement de la substance active ;***

- ***Stabilité*** (types d'études réalisées, protocoles utilisés, description et validation des méthodes analytiques utilisées, résultats des études sous forme de tableaux, conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation et engagement de stabilité si nécessaire).

Dans la section 3.2.S relative à la substance active sont demandées les informations suivantes :

- ***Description et composition du produit fini ;***
- ***Développement pharmaceutique*** (justification du choix des constituants du produit fini, de la formulation, du procédé de fabrication, du conditionnement, des attributs de la qualité microbiologique et de la compatibilité) ;
- ***Fabrication*** (nom du ou des fabricant(s), composition, procédé de fabrication et contrôles en cours, contrôles des étapes critiques et validation du procédé) ;
- ***Contrôle des excipients*** (spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation) ;
- ***Contrôle du produit fini*** (spécifications et leur justification, méthodes analytiques et leur validation, résultats des analyses des différents lots et caractérisation des impuretés) ;
- ***Substances de référence ;***
- ***Conditionnement du produit fini ;***
- ***Stabilité*** (types d'études réalisées, protocoles utilisées, résultats des études, conclusions concernant la stabilité, protocole de stabilité post autorisation et engagement de stabilité si nécessaire).

<u>Le Module 4</u> ***(Rapports d'études non-cliniques)***

Le Module 4 (Annexe 4) présente les rapports d'études non-cliniques effectuées sur l'animal.

La présentation de ces rapports au sein de ce module doit être conforme aux lignes directrices *ICH CTD-guidelines for Safety* (ICHM4S).

Ce module est constitué de rapports d'études pharmacologiques, pharmacocinétiques et toxicologiques.

<u>Le Module 5</u> ***(Rapports d'études cliniques)***

Le Module 5 (Annexe 5) reprend les rapports d'études cliniques effectuées sur l'homme.

La présentation de ces rapports au sein de ce module doit être conforme aux lignes directrices *ICH CTD-guidelines for Efficacy* (M4E).

Pour pouvoir être commercialisé, le médicament doit répondre à des critères de qualité pharmaceutique, de sécurité et d'efficacité conformément aux dispositions pour l'obtention de l'AMM. (Tableau 1)

Tableau 1 : Correspondance entre le CTD et les critères d'AMM

CTD	AMM
MODULE 1	Dossier administratif, RCP, l'étiquetage et notice, etc.
MODULE 2	Résumés sur la fabrication, le contrôle, les essais précliniques et cliniques
MODULE 3	**Qualité** : Origine et nature des matières premières (MP), procédés de synthèses et de fabrication, impuretés, stérilité, développement pharmaceutique, stabilité du produit fini, etc.
MODULE 4 **MODULE 5**	**Sécurité** : Données précliniques (génotoxicité, carcinogénicité, reprotoxicité, etc.) et données cliniques (effets indésirables)
	Efficacité : Résultats des essais cliniques (évaluation du rapport bénéfice/ risque)

4. La fabrication du médicament : gestion de la qualité

La fabrication industrielle du médicament mobilise des compétences très diverses allant du développement pharmaceutique à la maintenance industrielle. Elle répond à des exigences de qualité nationales et internationales très strictes, permettant de garantir le respect de l'environnement et de la sécurité.

Les référentiels réglementaires et qualité fournissent aux industriels les outils leur permettant d'assurer la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits fabriqués, quelque soit leur forme pharmaceutique (solide, liquide, semi-solide, etc.) ou leur procédé de fabrication.

4.1. Les Bonnes Pratiques de Fabrication

Les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) constituent un référentiel légalement opposable par les autorités réglementaires (en France, l'ANSM), lors des inspections des établissements pharmaceutiques. Il définit un ensemble de textes réglementaires à respecter pour permettre d'assurer la qualité et la réalisation des activités pharmaceutiques comme décrit dans l'AMM.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit les Bonnes Pratiques de Fabrication comme « un élément de l'assurance de la qualité qui garantit que les produits sont fabriqués et contrôlés de façon uniforme et selon des normes de qualité adaptées à leur utilisation et spécifiées dans l'autorisation de mise sur le marché ».

Les BPF des médicaments à usage humain (Partie I) comprennent neuf Chapitres principaux :

1. SYSTEME QUALITE PHARMACEUTIQUE
2. PERSONNEL
3. LOCAUX ET MATÉRIEL
4. DOCUMENTATION
5. PRODUCTION
6. CONTRÔLE DE LA QUALITÉ
7. ACTIVITES EXTERNALISEES

8. RÉCLAMATIONS ET RAPPELS DE MÉDICAMENTS
9. AUTO-INSPECTION

Actuellement, la version en vigueur est parue en 2016 au Journal Officiel de la République Française, Bulletin Officiel N°2015/12, elle est disponible sur le site de l'ANSM. (20)

Les grands principes des BPF reposent sur :

- La **traçabilité** de toutes les actions entreprises ;
- La **validation** des procédés et **qualification** des systèmes et équipements de manière formelle et régulière ;
- Les **formations** afin de développer et démontrer les compétences aux postes de travail ;
- Les règles de **propreté** et d'**hygiène** pour protéger les produits de toutes contaminations croisées ;
- Le **contrôle** aux travers d'analyses et d'audits réguliers afin d'assurer la conformité aux spécifications.

Le Chapitre 5 indique que les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies ; elles doivent répondre aux principes de bonnes pratiques de fabrication en vue d'obtenir des produits de la qualité requise et correspondant à leurs autorisations de fabrication et de mise sur le marché.

Les BPF donnent des exigences minimales à respecter en production, laissant aux industriels une certaine marge de manœuvre quant à leur organisation en interne.

4.2. Les lignes directrices ICH

Comme évoqué précédemment, La Conférence internationale sur l'harmonisation des exigences techniques pour les produits pharmaceutiques à usage humain (ICH) est une structure qui rassemble les autorités réglementaires et les représentants de l'industrie pharmaceutique de l'Union européenne, du Japon et des Etats-Unis pour discuter des aspects scientifiques et techniques de l'enregistrement des médicaments. (19)

Depuis sa création en 1990, ICH a progressivement évolué, afin de répondre à la mondialisation du développement des médicaments. La mission de l'ICH est de parvenir à une plus grande harmonisation dans le monde entier afin de s'assurer de la qualité, de la sécurité, et de l'efficacité des médicaments. Elle a publié plus de 50 lignes directrices décrivant les conditions techniques à respecter pour le développement et l'enregistrement des médicaments.

L'ICH divise son travail en quatre grandes thématiques :

1. Quality Guidelines (Exigences de Qualité)
2. Safety Guidelines (Exigences de Sécurité)
3. Efficacy Guidelines (Exigences d'Efficacité)
4. Multidisciplinary Guidelines (Exigences Multidisciplinaires)

Au début des années 2000, le Comité de pilotage d'ICH perçut la nécessité de définir une nouvelle approche de la qualité en production pharmaceutique. Elle devrait reposer davantage sur une assise scientifique solide et la **gestion du risque**, ainsi que sur un **système de gestion de la qualité** approprié. (21)

4.3. L'ICH Q9 : « La Gestion du Risque »

Cette ligne directrice fournit des principes et des exemples d'outils pour la gestion des risques tout au long des étapes jalonnant le cycle de vie d'un produit afin d'en assurer la qualité : le développement, la fabrication, la distribution et les processus d'inspection et de soumission/

évaluation des produits pharmaceutiques, et de leurs composants (matières premières, solvants, excipients, matériaux d'emballage, d'étiquetage, etc.).

Il est important de bien comprendre que la qualité du produit doit être maintenue tout au long du cycle de vie du produit.

Le processus de gestion du risque peut promouvoir l'assurance qualité du produit en permettant d'identifier et de contrôler les problèmes qualité potentiels lors du développement et de la fabrication.

En outre, l'utilisation de la gestion du risque est susceptible d'améliorer la prise de décision en cas de problème de qualité. En effet, une gestion efficace du risque peut faciliter de meilleures prises de décisions et plus éclairées, et d'autre part peut fournir aux autorités réglementaires une plus grande assurance de la capacité d'une entreprise à faire face aux risques potentiels.

Le but de ce document est de proposer une approche systématique de la gestion du risque en terme de qualité. Ce document complète les pratiques, les exigences, les normes et les Directives qualité existantes dans l'industrie pharmaceutique et l'environnement réglementaire. Il fournit spécifiquement des conseils sur les principes et certains des outils de gestion des risques qui peuvent permettre des décisions plus efficaces et cohérentes, tant par les autorités réglementaires que par l'industrie. (22)

Les deux principes de la gestion du risque qualité sont les suivants :

- L'*évaluation* du risque doit être basée sur la connaissance scientifique, l'expérience du procédé et doit être étroitement liée à la protection des patients ;
- Le niveau d'effort, de formalisation et de documentation du processus de gestion des risques doit être proportionnel au *niveau de risque* considéré

Le processus général (Figure 2) proposé dans cette ligne directrice se décompose en quatre étapes principales :

- appréciation (identification, analyse, évaluation) du risque (Risk Assessment)
- la maîtrise du risque (Risk Control)
- la communication du risque (Risk Communication)
- la revue du risque (Risk Review)

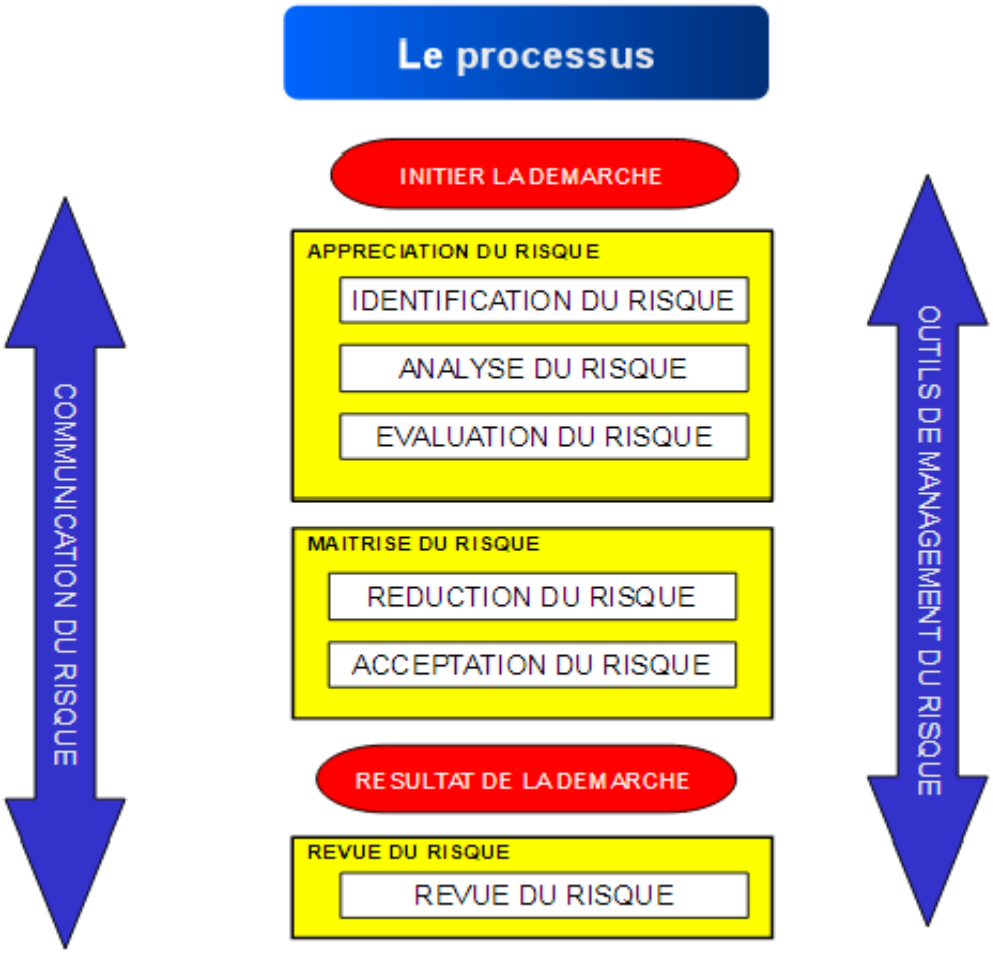

Figure 2 : Schéma du processus général de gestion du risque qualité selon l'ICH Q9 (23)

Les étapes indiquées dans le processus sont définies de la façon suivante :

Identification des risques : Processus permettant de trouver, lister et caractériser les éléments du risque.

Evaluation du risque : Processus de comparaison du risque estimé avec des critères de risques donnés pour déterminer l'importance d'un risque. (Sévérité, probabilité d'occurrence, détectabilité)

Maîtrise du risque : Actions de mise en œuvre des décisions du management du risque.

Réduction du risque : Actions prises pour réduire la probabilité d'occurrence d'un dommage et sa sévérité. Actions de mise en œuvre des décisions du management du risque.

Acceptation du risque : Décision d'accepter un risque.

Revue du risque : Une fois initié, ce processus doit être maintenu et utilisé pour des évènements qui peuvent impacter l'évaluation initiale du risque, issue du processus de qualité par le management du risque, sur un produit ou un procédé. Ces évènements peuvent être prévus (inspection, audit, change control, etc.) ou non (non-conformité, rappel, etc.). La revue du risque doit prendre en compte la réévaluation d'un niveau d'acceptation initial et la fréquence doit être fonction du niveau de risque initial et des indicateurs qualité associés aux points de contrôle.

Communication du risque : L'information relative au risque doit être partagée en interne entre les décideurs et communiquée aux tiers concernés.

Les outils du management du risque

Le texte ICH Q9 dresse une liste de méthodes et d'outils, utilisables par l'industrie pharmaceutique et par les autorités réglementaires, permettant une approche structurée de

gestion du risque. Pour chaque méthode, le texte en présente les principes ainsi que les champs d'application potentiels. Certaines des méthodes référencées sont les suivantes :

• Failure Mode Effects Analysis (FMEA) ou Analyse des Modes de Défaillance et de leurs Effets (AMDE)

• Failure Mode Effects & Criticality Analysis (FMCEA) ou Analyse des Modes de Défaillance, de leurs Effets et de leur Criticité (AMDEC)

• Fault tree analysis (FTA) ou Analyse Arbre des Défaillances

• Hazard Analysis of Critical Control Points (HACCP) ou système d'analyse des risques et de maîtrise des points critiques

• Hazard Operability Analysis (HAZOP) ou Analyse de Risque et d'Opérabilité. (24)

4.4. L'ICH Q10 : « Le Système Qualité Pharmaceutique »

Les titulaires d'une autorisation de fabrication sont déjà dans l'obligation d'élaborer et de mettre en place un système d'assurance de la qualité pharmaceutique efficace, et ce, afin d'assurer leur conformité aux exigences des BPF.

L'ICH Q10 décrit un modèle de système qualité pharmaceutique qui peut être appliqué à l'ensemble du cycle de vie d'un produit. Son application doit faciliter l'innovation, l'amélioration continue et renforcer le lien entre les activités de développement pharmaceutique et de fabrication. Ce modèle global de système qualité pharmaceutique est basé sur les concepts qualité de l'organisation internationale de normalisation (International Standardisation Organisation, ISO), et inclut les exigences réglementaires des BPF. Cette ligne directrice intervient également en complément de l'ICH Q8 « Développement pharmaceutique » et de

l'ICH Q9 « Gestion du risque qualité ». La majeure partie du contenu de l'ICH applicable aux fabricants se retrouve également au sein des exigences des BPF. L'ICH Q10 n'a pas vocation à créer de nouvelles exigences ou contraintes, en plus de celles réglementairement opposables. En conséquence, les spécifications de l'ICH Q10 qui vont au-delà des exigences BPF restent optionnelles. (25)

Comme évoqué précédemment, le Système de Qualité Pharmaceutique couvre l'ensemble du cycle de vie du produit incluant les phases suivantes :

- Développement pharmaceutique
- Transfert technologique (du développement à la production et/ou entre différents sites)
- Production commerciale
- Arrêt du produit

La ligne directrice ICH Q10 est structurée en 4 chapitres :

1. Le Système Qualité Pharmaceutique
2. Responsabilité de la direction
3. Amélioration continue de la performance du procédé et de la qualité du produit
4. Amélioration continue du Système Qualité Pharmaceutique

Les principaux éléments du Système Qualité Pharmaceutique sont les suivants :

- **Un système de surveillance de la performance des procédés et de la qualité produit**
- **Un système d'actions correctives et d'actions préventives (CAPA)**
- **Un système de maîtrise des changements**
- **Une revue de la direction sur la performance des procédés et la qualité produit et du système qualité pharmaceutique.**

II. Le dispositif médical

En Europe, la mise sur le marché de tout dispositif médical doit faire l'objet au préalable d'un marquage CE. Cette partie s'intéressera particulièrement au développement et à l'enregistrement d'un dispositif médical relevant de la Directive 93/42/CEE et du Règlement (UE) 2017/745.

1. Le cadre réglementaire Européen

En adoptant « l'Acte Unique » en décembre 1985, les Etats membres de la Communauté Economique Européenne (CEE) actèrent la création d'un espace sans frontière intérieure, permettant ainsi la libre circulation des personnes, des biens et des services. Cela impliquait la disparition des entraves techniques aux échanges causées par les différences importantes des réglementations et règles techniques nationales particulières d'un pays à l'autre. Franchir chaque frontière interne représentait un effort important en termes de formalités, de temps, et d'économie pour les fabricants de dispositifs médicaux, car chaque pays avait sa propre législation. Elles ne pouvaient être supprimées qu'en substituant à ces réglementations nationales une réglementation communautaire harmonisée garantissant un niveau de protection élevé pour l'utilisateur et le consommateur en matière de sécurité et de santé.

C'est ainsi que la « Nouvelle Approche » a permis l'harmonisation de bien des obstacles techniques, ouvrant par là même, le marché des dispositifs médicaux à l'intérieur de la CEE. (5)

La « Nouvelle Approche » est donc née de la volonté de l'Union Européenne d'harmoniser la réglementation des biens et des marchandises, afin d'assurer leur libre circulation sur le marché intérieur européen et d'accroître la compétitivité des industries européennes.

L'objectif ultime de cette nouvelle approche est de remplacer les réglementations nationales des Etats membres par une réglementation européenne reconnue par tous, assurant ainsi des exigences de performance et de sécurité similaires pour les biens et marchandises quel que soit l'état membre dans lequel ils ont été fabriqués.

Les Directives « Nouvelle Approche » sont rédigées selon le principe des « Exigences essentielles » (EE). Chaque Directive énonce les exigences essentielles de performance, de sécurité, de santé et de protection de l'environnement auxquelles doivent répondre les produits mis sur le marché pour pouvoir bénéficier de la liberté de circulation.

Les Directives européennes de type « Nouvelle Approche » définissent également les modalités d'apposition du marquage CE sur un produit, qui va dépendre des risques liés au produit. Plus un produit présente des risques pour l'utilisateur ou un tiers, plus la procédure d'évaluation de la conformité aux exigences essentielles sera complexe. (26)

2. Les principaux textes de référence

2.1. Les Directives européennes

Il existe plusieurs Directives européennes applicables aux différent types de dispositifs médicaux :

- **La Directive 90/385/CEE relative aux Dispositifs Médicaux Implantables Actifs** (DMIA) ;
- **La Directive 93/42/CEE relative aux Dispositifs Médicaux** (DM) ;
- **La Directive 98/79/CE relative aux Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro** (DMDIV).

Dans le cadre de cette thèse nous ne nous intéresseront particulièrement aux dispositifs médicaux relevant de la Directive 93/42/CEE et du Règlement (UE) 2017/745. (27) (28)

2.2. Les guides MEDDEV

Les Directives européennes nécessitent parfois d'être explicitées. Ce qui conduit la Commission européenne à établir des guides à l'attention des fabricants, des organismes notifiés et des autorités compétentes des Etats membres. Ces guides sont donc des lignes directrices concernant les questions d'application des directives européennes sur les dispositifs médicaux.

Dans le domaine des dispositifs médicaux, les guides MEDDEV ont pour objectif de guider les différentes parties à appliquer de façon uniforme les dispositions des Directives 90/385/CEE, 93/42/CEE et 98/79/CE au sein de l'Union européenne. Ces guides n'ont pas de valeur légale. En effet, seule la Cour européenne de justice peut donner une interprétation officielle des Directives. La rédaction des guides MEDDEV est réalisée sous l'égide de la Commission européenne au sein de groupes de travail (groupe de travail sur la vigilance, la classification et statut, les investigations et l'évaluation clinique etc.).

Les guides MEDDEV sont validés par le Medical Devices Experts Group (MDEG) de la Commission Européenne. Après approbation par le MDEG, les guides MEDDEV sont publiés sur le site de la Commission Européenne. Les sujets abordés par les guides MEDDEVs sont soit généraux (Exemple : MEDDEV 2.7/1 : évaluation clinique), soit spécifiques à un groupe de dispositifs (Exemple : Appendix 1 du MEDDEV 2.7/1 : évaluation clinique, clinique des stents coronaires). (29)

2.3. Les normes

Selon la directive 98/34/CE (30) qui prévoit une « procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information », une **norme** est une « **spécification technique »** approuvée par un organisme reconnu à activité normative pour application répétée ou continue, dont l'observation n'est pas obligatoire et qui relève de l'une des catégories suivantes :

- **Norme internationale :** norme qui est adoptée par une organisation internationale de normalisation et qui est mise à la disposition du public,
- **Norme européenne :** norme qui est adoptée par un organisme européen de normalisation et qui est mise à la disposition du public,
- **Norme nationale :** norme qui est adoptée par un organisme national de normalisation et qui est mise à la disposition du public.

Dans cette Directive, la **spécification technique** est définie comme « une spécification qui figure dans un document définissant les caractéristiques requises d'un produit, telles que les niveaux de qualité ou de propriété d'emploi, la sécurité, les dimensions, y compris les prescriptions applicables au produit en ce qui concerne la dénomination de vente, la terminologie, les symboles, les essais et les méthodes d'essai, l'emballage, le marquage et l'étiquetage, ainsi que les procédures d'évaluation de la conformité ».

L'article 5 de la Directive 93/42/CEE est relatif au renvoi aux normes. Les États membres ***présument conformes aux exigences essentielles les dispositifs qui satisfont aux normes harmonisées*** si leur référence a été publiée au Journal officiel de l'Union européenne. La liste des normes harmonisées est remise à jour périodiquement :

- Par Directive dans le Journal officiel de l'Union européenne

- Sur le site internet de la Commission européenne

Les normes harmonisées ne sont pas d'application obligatoire mais **volontaire**. Toutefois si un fabricant décide de ne pas les appliquer totalement ou partiellement, il doit décrire les solutions qu'il a adoptées pour satisfaire aux exigences essentielles de la Directive.

L'International Standard Organization (ISO) est une organisation internationale non gouvernementale, indépendante. Elle est composée de représentants d'organismes nationaux de normalisation de 164 pays. Par ses membres, l'Organisation réunit des experts qui mettent en commun leurs connaissances pour élaborer des Normes internationales d'application volontaire, fondées sur le consensus, pertinentes pour le marché, soutenant l'innovation et apportant des solutions aux enjeux mondiaux. L'ISO établit des documents qui définissent 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. Les normes élaborées par cet organisme portent le préfixe **ISO**. (31)

Il existe trois Organisations Européennes de Normalisation chargés d'harmoniser les normes pour l'Union européenne :

- **ETSI :** Institut européen des normes de télécommunication (domaine des télécommunications et du traitement des informations)
- **CENELEC :** Comité européen de normalisation en électronique et électrotechnique (domaine des appareils électriques et électroniques, réseaux, câbles...)
- **CEN :** Comité européen de normalisation (tout le reste)

Les normes élaborées par ces organismes portent le préfixe **EN**. Quand la norme est élaborée dans le cadre d'un mandat de la Commission Européenne pour permettre de satisfaire tout ou partie des exigences essentielles d'une Directive, la Commission publiera sa référence et elle

est dite harmonisée. Ainsi, une norme européenne harmonisée peut contenir des informations relatives aux exigences essentielles couvertes par les chapitres de la norme. Ces informations sont alors présentes dans l'annexe Z de la norme. Une norme harmonisée ne couvre pas nécessairement toutes les exigences essentielles. Aussi, le fabricant se doit de recourir à d'autres spécifications techniques ou démonstrations pertinentes afin de satisfaire à toutes les exigences essentielles de la Directive.

L'Association Française de NORmalisation (AFNOR) (32) est le membre français des instances de normalisation ISO et CEN, et elle participe donc à l'élaboration des normes. Celles-ci lorsqu'elles sont élaborées en France comportent le préfixe **NF**. Une telle norme ne constitue pas une norme européenne harmonisée faisant présomption de conformité aux exigences essentielles. (33)

2.4. Les guides de bonnes pratiques NBOG

Le **NBOG** (Notified Body Operations Group) regroupe les Organismes Notifiés spécialisés dans les dispositifs médicaux pour les Directives : 90/385/CEE ; 93/42/CEE ; 98/79/CE. Ces objectifs sont :

- D'améliorer les communications entre la Commission européenne, l'industrie, les autorités compétentes et les utilisateurs en rendant public l'avis concerté des organismes notifiés ;
- De promouvoir des normes éthiques et techniques dans le fonctionnement des organismes notifiés ;
- De protéger les intérêts légaux et commerciaux des Organismes notifiés dans leur rôle au niveau du fonctionnement des trois Directives relatives aux dispositifs médicaux.

Le **NBOG** est un groupe agréé par la Commission Européenne et les Etats membres, permettant d'améliorer la performance globale des Organismes Notifiés dans le secteur des dispositifs médicaux, principalement en identifiant et promulguant des exemples de bonnes pratiques à adopter tant par les Organismes Notifiés que par les organisations responsables de leur désignation et de leur contrôle. Ces guides peuvent également donner des lignes directrices aux fabricants. (34)

2.5. Les guides nationaux

Des documentations d'interprétation sont parfois disponibles sur les sites internet des Autorités Compétentes des Etats Membres de l'UE. Par exemple pour la France, les guides élaborés par l'ANSM. (29)

3. Le marquage « CE »

En Europe, le marquage « CE » est une démarche obligatoire pour tous les dispositifs médicaux (excepté les dispositifs sur mesure et ceux destinés aux investigations cliniques qui font l'objet d'une procédure spécifique n'aboutissant pas au marquage « CE »).

Il autorise la mise sur le marché et la libre circulation de ces produits dans les états membres de l'Union européenne.

3.1. Le cadre général

Le marquage « CE » est une démarche suivie par les fabricants de dispositifs médicaux afin obtenir un **certificat « CE** » de conformité, permettant d'attester que leur produit est conforme aux Directives européennes qui lui sont exigées. Le marquage « CE » va permettre de vérifier si un produit respecte les **« exigences essentielles »** qui lui sont applicables, afin de pouvoir être vendu sur le sol Européen ; aboutissant *in fine* à l'apposition du symbole « CE »

sur le produit. Ce symbole autorise la libre circulation du produit dans les Etats membres de l'Union Européenne. (26)

Figure 3 : Les grandes étapes de l' apposition du marquage CE (35)

Tout produit soumis à une directive prévoyant le marquage « CE » ne peut être mis sur le marché sans ce marquage. Pour apposer le marquage « CE » sur son produit, le fabricant doit réaliser, ou faire réaliser, des contrôles et essais qui assurent la conformité du produit aux « exigences essentielles », notamment de santé et de sécurité, définies dans la ou les Directives concernées.

Le marquage « CE » n'est pas une marque de certification ni une indication de l'origine géographique du produit. Obligatoire et de nature réglementaire, il est l'engagement visible du fabricant que son produit respecte la législation Européenne. Le certificat du marquage « CE » est valide pour une durée de 5 ans maximum.

En fonction du niveau de risque des produits (classe I à III), la procédure varie d'une simple auto-déclaration du fabricant, à l'évaluation de la conformité par un ON, dont les principes sont décrits dans l'article 11 de la Directive 93/42/CEE.

La responsabilité de la mise sur le marché des dispositifs médicaux est laissée au fabricant, contrairement à l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour les médicaments qui est encadrée par les autorités compétentes. Après l'obtention du marquage « CE », témoin

de la conformité aux « exigences essentielles » fixées par les Directives européennes, les autorités compétentes de chaque pays membre, l'ANSM en France, surveillent a posteriori le marché national, s'assurant du respect des exigences de santé et de sécurité définies en amont par les Directives.

3.2. Les acteurs du marquage CE

3.2.1. Le fabricant

Selon l'Article premier de la Directive 93/42/CEE : « Le fabricant est la personne physique ou morale responsable de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de l'étiquetage d'un dispositif médical en vue de sa mise sur le marché en son propre nom, que ces opérations soient effectuées par cette personne ou pour son compte par une tierce personne ».

Le fabricant doit démontrer et revendiquer les performances et la sécurité des DM. Il est responsable de la mise sur le marché, libre de choisir en Europe l'ON avec lequel il souhaite collaborer, le cas échéant ; et appose le marquage « CE » sur son produit une fois celui-ci obtenu.

3.2.2. L'Organisme Notifié

Un Organisme Notifié (ON) est un organisme désigné par un Etat membre de l'Union Européenne et notifié auprès de la Commission afin de procéder à l'évaluation de la conformité selon les exigences décrites dans des Directives, telles que les exigences essentielles de la Directive 93/42/CEE. En France, seule l'ANSM peut habiliter des ON dans le champ de compétence des DM. A ce jour, le seul ON français habilité est le LNE/ G-MED (numéro d'identification : 0459). Cependant tout fabricant a le choix de l'ON avec lequel il souhaite collaborer au sein de l'Union Européenne pour ses démarches de marquage CE.

Le LNE/ G-MED est habilité par l'ANSM, pour effectuer en qualité d'ON toutes les opérations d'évaluations visées par les Directives européennes relatives aux DM, lorsque nécessaire en fonction de son niveau de risque (Classe II à III). L'ON évalue, audite et atteste de la conformité de la procédure suivie par le fabricant pour démontrer le respect des « exigences essentielles » de la Directive européenne. L'ON se base sur l'évaluation de la documentation technique et le système qualité du fabricant.

3.2.3. L'Autorité Compétente

En France, l'ANSM est chargée de garantir la sécurité sanitaire des produits tout au long de leur cycle de vie, depuis les essais initiaux jusqu'à la surveillance après mise sur le marché. La mission de l'AC est d'assurer la sécurité d'emploi, l'efficacité, la qualité et le bon usage des DM. Elle assure également la surveillance des effets ou évènements indésirables liés à leur utilisation. L'AC n'intervient pas dans le processus de marquage CE qui se réalise sous la responsabilité du fabricant. Son rôle est d'intervenir a posteriori pour surveiller le marché. Cette surveillance s'exerce de quatre façons :

- Par l'évaluation des incidents et des risques d'incidents qui lui sont signalés dans le cadre de la matériovigilance ;
- Par les déclarations des activités de fabrication et de mise sur le marché des DM auxquelles sont soumis les fabricants ;
- Par toute action d'évaluation concernant des DM dont il convient de s'assurer de leur conformité aux exigences essentielles de santé et de sécurité (tests sur les produits mis sur le marché, inspections chez le fabricant, évaluation des dossiers techniques de marquage CE…) ;
- Par des actions d'informations auprès des professionnels de santé, du public et des industriels pour améliorer le bon usage des DM. (26)

Contrairement au médicament, l'ANSM n'intervient pas dans le processus de mise sur le marché des DM, mais est chargée de désigner et de contrôler l'ON qui intervient dans les processus de certification CE.

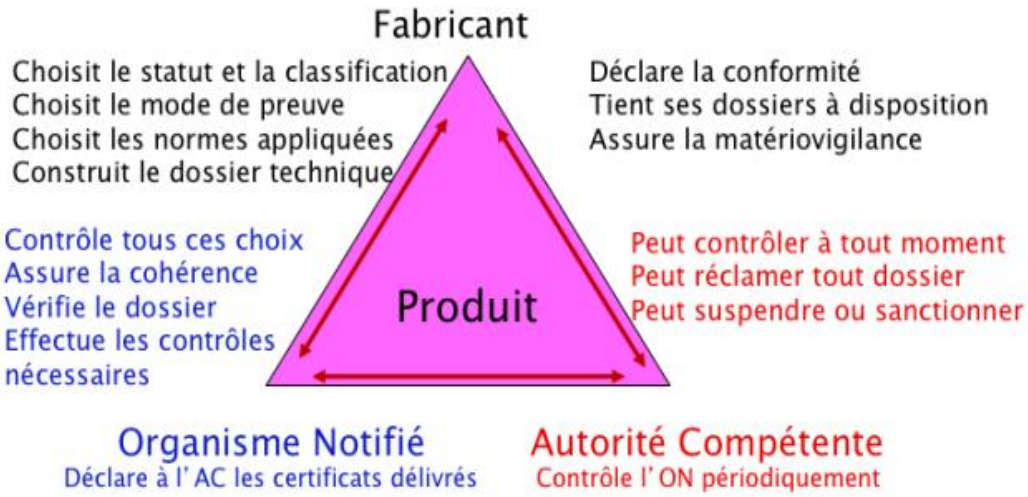

Figure 4 : Relations entre les acteurs du marquage CE (29)

4. Le développement du DM

La conception et le développement d'un dispositif médical peuvent consister en une innovation de rupture, quand la technologie utilisée est novatrice, ou incrémentale, lorsqu'il s'agit d'une amélioration d'un DM déjà existant. Dans les deux cas, le développement suit le même schéma, conformément à la norme ISO 13485, et comporte différentes étapes.

Entre chaque phase, une revue de conception a lieu, ce qui permet d'avoir des documents de traçabilité quant à la réalisation et au bon déroulement de ces étapes. Le développement d'un DM peut être dû aussi bien à un souhait marketing de l'entreprise (pénétrer de nouveaux marchés, compléter et améliorer sa gamme existant etc.) qu'à une requête client.

Le département Recherche et Développement réalise alors le développement du produit (matériaux, design...), définit les protocoles de tests etc., tout en respectant les contraintes

réglementaires et normatives définies par le service Affaires Réglementaires et dans le respect du système qualité de l'entreprise. Parallèlement, on initie une évaluation des moyens de réponse aux exigences essentielles et un dossier de gestion des risques. Il s'agit de ***la phase de conception*** produit.

Une fois le produit conçu, on entre dans la ***phase de vérification*** produit. Cette phase permet de vérifier que le produit conçu répond aux spécifications et requis « produit » élaborés.

La dernière phase du projet, la ***phase de validation*** du produit peut alors commencer.

Elle se déroule chez le patient et prend la forme d'une étude clinique. Cette phase permet de valider que les spécifications et aux requis « produit » ont bien été respectés et que la sécurité et les performances du DM sont conformes aux attentes en conditions réelles d'utilisation. (6)

4.1. La phase de conception

La phase de conception est une phase critique pour prétendre à obtenir un marquage CE. Il convient lors de cette phase pour le fabricant, de conditionner, très en amont du projet, ses choix de conception (techniques utilisées et matériaux), de manière à ce qu'ils répondent aux exigences de la Directive. Ces exigences essentielles visent à réduire à leur minimum, les risques encourus par les utilisateurs du dispositif. Il est donc impératif de prendre connaissance de ces exigences, ainsi que des normes européennes harmonisées, dès le début de la phase de conception du produit. Ces normes sont utiles à appliquer car elles font présomption de conformité aux exigences essentielles.

4.2. La gestion des risques

La gestion des risques des DM est un préalable indispensable aux procédures d'évaluation de la conformité prévue par les Directives. Dès le conception, donc bien avant la mise sur le marché d'un DM, chaque fabricant se doit d'envisager tous les dangers potentiels liés à l'utilisation des dispositifs, d'estimer les risques correspondants et d'évaluer leur acceptabilité compte tenu de leur destination et du bénéfice médical qu'ils apportent. La gestion des risques doit prendre en compte l'ensemble du cycle de vie du dispositif (conception, fabrication, transport, stockage, exploitation et fin de vie du DM).

La norme harmonisée utilisée dans le cadre de la gestion des risques des dispositifs médicaux est la norme **NF EN ISO 14971** « Dispositifs médicaux- Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux », la version actuelle date de Janvier 2013. Elle spécifie « un processus permettant aux fabricants d'identifier les phénomènes dangereux et les situations dangereuses associés aux dispositifs médicaux et à leurs accessoires, d'estimer et d'évaluer les risques, de maîtriser ces risques et de surveiller l'efficacité de cette maîtrise ».

Le processus de gestion des risques est défini sous la responsabilité de la Direction de l'entreprise. Il doit être initié dès la phase de conception d'un nouveau dispositif et conduit pour tout dispositif existant. La gestion des risques a pour but d'identifier les phénomènes dangereux associés à un dispositif, d'en évaluer les risques et de les minimiser par des actions de réduction adaptées.

Ce processus prend en compte les dommages causés aux personnes (patients, utilisateurs et tiers) et à l'environnement du dispositif (autres équipements, émission de substances toxiques, perturbations électromagnétiques, etc.).

Le processus à mettre en œuvre est défini initialement dans le plan de gestion des risques et comporte schématiquement six phases essentielles :

- Analyse du risque
- Evaluation du risque
- Maîtrise du risque
- Evaluation de l'acceptabilité du risque résiduel global
- Rapport de gestion des risques
- Informations de production et de post-production

Ces phases doivent être planifiées et les résultats doivent être enregistrés et tenus à jour dans un dossier de gestion des risques.

L'analyse du risque s'appuie sur l'emploi prévu du dispositif et sur l'identification de ses caractéristiques relatives à la sécurité. Elle consiste à identifier les phénomènes dangereux potentiels puis à estimer le risque associé à chacun d'eux.

L'évaluation du risque consiste à déterminer le niveau du risque initial puis définir son acceptabilité.

Une fois les risques évalués, une phase de maîtrise du risque s'impose. Elle consiste à rechercher et à mettre en œuvre des mesures de réduction du risque, à évaluer les risques résiduels individuels, à analyser le rapport entre bénéfice et risque en cas de risque résiduel jugé inacceptable.

Ensuite, une **évaluation de l'acceptabilité du risque résiduel global** doit être menée au regard de l'usage prévu du DM.

Le **rapport de gestion des risques** est un document qui démontre que l'ensemble des étapes du processus de gestion des risques a été correctement réalisé. Il présente également la

conclusion sur le risque résiduel global et les méthodes prévues pour surveiller le DM après sa mise sur le marché.

Ces **informations de production et de post-production** (telles que les modifications de produit et de procédé, non-conformités, actions correctives et préventives, réclamations clients, etc.) et l'expérience acquise lors de l'utilisation doivent être collectées et analysées. Si elles remettent en cause tout ou partie de l'analyse initiale, le dossier de gestion des risques doit être remis à jour. (36)

On remarquera les similitudes entre l'ICH Q9, ligne directrice utilisée pour la gestion du risque qualité relative aux médicaments et la norme ISO 14971 utilisée pour la gestion des risques relative aux DM.

4.3. L'évaluation préclinique

Lors de la phase de conception d'un dispositif, l'évaluation préclinique permet de vérifier les performances et la sécurité du dispositif vis-à-vis des Exigences Essentielles (EE). Les résultats de l'étude préclinique permettent de démontrer la conformité aux EE.

De nombreuses normes relatives aux tests peuvent être utilisées pour la réalisation de l'évaluation préclinique.

L'évaluation préclinique consiste en un rapport de synthèse de tests réalisés sur le DM :

- Caractérisation chimique et évaluation du risque biologique
- Test de biocompatibilité
- Tests mécaniques, électriques, biologiques
- Test de compatibilité électromagnétique

- Résultats de l'analyse par éléments finis, etc.

C'est l'ensemble des tests *in vitro* réalisés sur le dispositif qui démontre ses performances et sa sécurité.

Ces tests peuvent également inclure des tests *in vivo* sur l'animal. Les tests *in vivo* sur l'animal devront être considérés dans le cadre d'une évaluation préclinique lorsque les trois conditions suivantes sont réunies :

- L'analyse de risque a mis en évidence un manque de données pertinentes,
- Il n'y a pas d'alternative possible pour obtenir ces données,
- L'étude sur l'animal peut permettre d'obtenir les données manquantes.

En particulier, les études sur l'animal sont parfois le seul moyen d'obtenir des données sur la toxicité chronique ou l'immunotoxicité liées au vieillissement du dispositif.

4.4. L'évaluation clinique

Dans la Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux, l'EE générale de l'annexe I mentionne au point 6 bis que « la démonstration de la conformité aux EE doit inclure une évaluation clinique conformément à l'Annexe X.

L'évaluation clinique repose sur :

- Des données cliniques,
- Des investigations cliniques,
- Un suivi après mise sur le marché.

Les données cliniques sont des informations relatives à la sécurité et aux performances obtenues dans le cadre de l'utilisation clinique d'un dispositif. Les fabricants doivent donc démontrer la

sécurité et les performances pour chaque indication revendiquée, en assurant une analyse critique des données cliniques.

Le guide européen MEDDEV 2.7.1 relatif à l'évaluation clinique, établi à l'attention des fabricants et organismes notifiés, constitue un document de référence comportant des informations très utiles sur l'analyse des données cliniques, sur le rapport d'évaluation clinique, entre autres.

Les investigations cliniques permettent de :

- de vérifier que, dans des conditions normales d'utilisation, les performances du dispositif sont conformes à celles qui leur sont assignées.

- de déterminer les éventuels effets secondaires indésirables dans des conditions normales d'utilisation et d'évaluer si ceux-ci constituent des risques au regard des performances assignées au dispositif.

Un suivi après mise sur le marché doit être réalisé par la collecte des données cliniques complémentaires, le recueil et la gestion des incidents, le traitement des réclamations, des enquêtes clients, la mise en place d'études de suivi clinique après mise sur le marché, entre autres.

Le guide européen MEDDEV 2.12/2 relatif au « post-market clinical follow up » apporte de précieuses informations pour la mise en œuvre de ce type de suivi après la mise sur le marché.

5. Le dossier technique de marquage CE

La directive 93/42/CEE implique que le fabricant tienne à la disposition des autorités compétentes, pendant une période d'**au moins cinq ans**, et dans le cas de dispositifs implantables, **au moins quinze ans**, après la fabrication du dernier produit, la documentation

technique démontrant que le dispositif est conforme aux exigences essentielles, quelle que soit la procédure choisie ou la classe du dispositif. Cette documentation doit permettre de comprendre la conception, la fabrication et le fonctionnement du dispositif. Le dossier technique doit être tenu à la disposition des autorités compétentes pour tout contrôle ou inspection qu'elles jugeraient nécessaire. Le dossier technique doit être tenu à jour régulièrement.

Le dossier technique regroupe la documentation nécessaire permettant de contrôler et de vérifier la conception des dispositifs. Selon la classe du dispositif, le dossier technique est revu par l'ON, soit lors des audits périodiques de qualité (échantillonnage) soit il est remis à l'ON en vue de l'obtention du marquage CE (Classe III). Le dossier technique peut également être audité par l'ON lors d'audits inopinés.

Les éléments constituant le dossier technique (Tableau 2) sont les suivants :

- L'identification du fabricant (ou du mandataire dans l'Union Européenne si applicable) ;
- Déclarations en lien avec la présence d'une substance médicamenteuse, d'un produit d'origine animale, d'une substance dérivée du sang humain, le cas échéant ;
- L'identification et la description du dispositif et ses variantes ;
- L'usage revendiqué (Destination médicale, Indications et conditions d'utilisation prévues, Mode d'action du dispositif, Performances revendiquées pour la destination prévue, Contre-indications et effets secondaires, Durée de vie, Délai de péremption) ;
- Les données de conception (Concept de développement, Enregistrements qualité de la conception, le cas échéant ; Liste des normes et documents revendiqués, Caractéristiques des composants et du produit fini (Spécifications), Résultats des essais techniques, des validations) ;

- L’Evaluation préclinique et clinique, en fournissant les résultats des essais en lien avec les caractéristiques et performances revendiquées, et les normes de référence (Rapports d’études et/ou évaluation et/ou essais, Démonstration du maintien des caractéristiques et performances (délai de péremption, durée de vie du dispositif) ;
- Description des étapes de fabrication, incluant :
    - L’identification des procédés de fabrication et contrôles
    - L’identification des sites concernés
    - La description des méthodes de fabrication
    - La description de l’environnement de fabrication
    - La nature des contrôles (en cours et finaux) : critères de contrôle
- Dossier de gestion des risques (analyse des risques tout au long du cycle de vie du DM) ;
- Démonstration de la conformité aux exigences essentielles applicables, avec une liste des normes appliquées ;
- L’étiquetage, l’emballage et notice d’utilisation.

Tableau 2 : Résumé de la constitution d'un dossier technique (26)

Identification du fabricant
Identification du dispositif médical et de ses variantes
Dossier de recherche et développement
Dossier de fabrication
Documents d'accompagnement (notice d'utilisation, étiquetage, emballage etc.)
Liste des normes et référentiels revendiqués
Analyse de la biocompatibilité
Etudes et essais techniques
Revue des données cliniques
Analyse des risques
Suivi après mise sur le marché
Revue de conformité aux exigences essentielles

6. L’évaluation de la conformité

6.1. Choix des procédures

Ces procédures ont pour objectif l’évaluation de la conformité aux exigences essentielles des Directives. Elles constituent les principales obligations du fabricant pour la mise sur le marché des DM au sein de l’Union Européenne. Dès que la conformité est acquise selon l’une des procédures, le fabricant peut apposer le marquage CE sur le DM concerné et mettre celui-ci sur le marché.

Le choix de la procédure, qui incombe au fabricant, doit être effectué selon les modalités décrites dans l’article 11 de la Directive 93/42/CEE, en fonction de la classe à laquelle appartient le dispositif concerné.

Le choix de la procédure la mieux adaptée aux besoins du fabricant peut être guidé par les critères suivants :

• L’organisation interne de l’entreprise permettant d’assurer la qualité requise (système qualité) ;

• Les modalités de conception et de fabrication du DM en tenant en compte de la part de procédés sous-traités.

Les procédures d'évaluation de la conformité sont décrites aux Annexes II, III, IV, V, VI, VII de la Directive 93/42/CEE. La figure 5 illustre les différentes combinaisons possibles pour une classe de dispositif afin d'obtenir le marquage CE d'un DM.

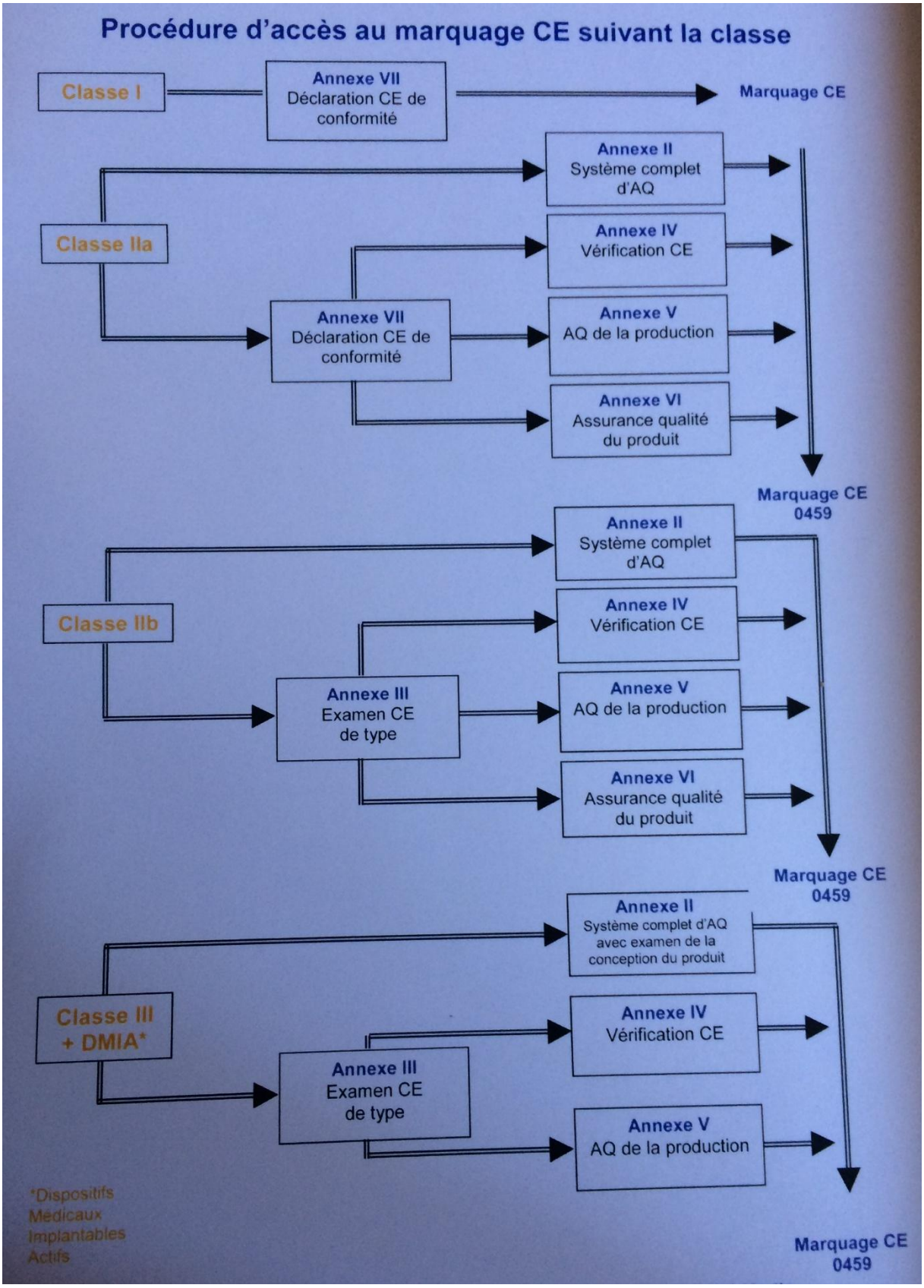

Figure 5 : Procédure d'accès au marquage CE suivant la classe (5)

Les évaluations de conformité s'appuient sur deux piliers :

• L'évaluation de la conception du DM concerné pour déterminer s'il est conforme aux exigences détaillées dans les Directives ;

• L'évaluation de l'aptitude du fabricant, dans le cadre de son système qualité à, d'une part, fabriquer des lots de DM qui sont conformes en tout point au DM tel qu'il a été conçu et à, d'autre part, remplir les obligations réglementaires qui lui incombent.

Le fabricant a l'obligation de respecter la procédure réglementaire qu'il a choisie avant la mise sur le marché du DM et doit pouvoir démontrer sa démarche. Le fabricant est tenu de faire vérifier la conformité de cette démarche par une tierce partie : l'ON, sauf pour les DM de Classe I qui sont non stériles et sans fonction de mesurage.

Selon la classe du dispositif, il est possible d'avoir à choisir entre différentes procédures (modes de preuve) qui consistent en l'association de différents modules. Seule les DM de classe I non stériles et sans fonction de mesurage ne requiert pas l'intervention d'un ON ; C'est le fabricant qui déclare que son dispositif répond aux exigences essentielles de la Directive. (5)

6.2. Conception

L'évaluation de la conception peut être effectuée :

• Par le fabricant sous sa seule responsabilité dans le cadre de « Déclaration CE de conformité » (Annexe VII de la Directive 93/42/CEE) ;

• Par le fabricant puis par l'ON selon les modules « Examen de la conception du produit » ou « Examen de type ». (5)

6.2.1. Examen de la conception

L'examen de la conception entre dans le cadre du module « Approbation du système complet d'assurance de la qualité ». L'ON procède à l'examen de la conception à partir d'un dossier fourni par le fabricant. Le dossier de conception doit contenir des données sur les éléments suivants :

• Description générale du dispositif médical ;

• Données de conception : caractéristiques, sécurité et performances du dispositif ;

• Données sur la réalisation du produit ;

• Informations fournies par le fabricant ;

• Gestion des risques (NF EN ISO 14971) ;

• Conformité aux exigences essentielles.

Ce module donne lieu à la délivrance d'un certificat d'examen de la conception, dont la validité est limitée, par la directive, à une durée maximale de 5 ans. Le fabricant se doit d'informer l'ON de tout projet engendrant des modifications importantes des produits couverts.

6.2.2. Examen CE de type (Annexe III)

Le rôle de l'ON est de certifier qu'un échantillon représentatif de la production satisfait aux exigences essentielles. Pour ce faire, l'ON examine et évalue la documentation permettant de comprendre la conception, le processus de fabrication et les performances du produit. Par ailleurs, il procède ou fait procéder aux inspections et essais nécessaires à la vérification de la conformité aux exigences essentielles. La conformité aux exigences essentielles à l'ON de délivrer un certificat d'examen CE de type valable au maximum 5 ans. Le fabricant se doit d'informer l'ON de tout projet engendrant des modifications importantes des produits couverts.

6.3. Système qualité

L'évaluation de la conformité du système qualité incluant le respect des obligations réglementaires peut être effectuée, selon le choix du fabricant et en fonction de la classe du produit, par :

• le fabricant sous sa seule responsabilité dans le cadre de la « Déclaration CE de conformité » (Annexe VII de la Directive 93/42/CEE) ;

• le fabricant puis par l'ON dans le cadre du « Système complet d'assurance de la qualité », du « Système d'assurance de la qualité de la production » ou du « Système d'assurance de la qualité des produits ». (5)

6.3.1. Système complet d'assurance de la qualité (Annexe II)

Ce mode de preuve se traduit par l'approbation et la surveillance, par un ON, du système d'assurance qualité pour la conception, la fabrication et l'inspection finale des produits concernés. Pour cela, l'ON procède à une évaluation du système qualité du fabricant pour les produits concernés, et doit s'assurer que ce système est appliqué en permanence.

Les audits nécessaires sont effectués par l'ON annuellement dans le cadre du cycle de certification. Des audits inopinés peuvent également être réalisés. Le fabricant doit informer l'ON de tout projet de modification importante du système approuvé ou de la gamme des produits couverts.

6.3.2. Assurance de la qualité de la production (Annexe V)

Ce module comprend l'approbation et la surveillance, par l'ON, du système d'assurance qualité pour la fabrication ainsi que l'inspection finale des produits concernés. Pour cela, l'ON procède à une évaluation du système qualité du fabricant pour les produits concernés, et doit s'assurer que ce système est constamment appliqué.

Les audits nécessaires sont effectués par l'ON tous les ans dans le cadre du cycle de certification. Des audits inopinés devront également être réalisés. Le fabricant se doit d'informer l'ON de tout projet engendrant des modifications importantes du système approuvé ou des produits couverts.

6.3.3. Assurance de la qualité des produits (Annexe VI)

L'ON approuve et surveille le système d'assurance qualité du fabricant pour l'inspection finale des produits concernés. Pour cela, l'ON procède à une évaluation du système qualité du fabricant pour les produits concernés, et doit s'assurer que ce système est constamment appliqué.

Les audits sont effectués par l'ON tous les ans dans le cadre du cycle de certification. Des audits inopinés devront être réalisés. Le fabricant se doit d'informer le l'ON de tout projet engendrant des modifications importantes du système qualité approuvé ou des produits couverts.

6.4. Vérification CE (Annexe IV)

L' ON effectue les examens et essais en contrôlant chaque produit ou en effectuant un contrôle statistique sur un échantillon de chaque lot homogène pour vérifier la conformité aux exigences essentielles. Il délivre ensuite une attestation. (5)

7. Le système de management de la qualité des fabricants de dispositifs médicaux : La norme ISO 13485

L'ISO 13485 est basé de par sa structure sur la norme ISO 9001, en étant particulièrement applicable aux DM. Cette norme est relative au système de management de la qualité permettant de démontrer la capacité du fabricant à satisfaire aux exigences des clients et aux exigences réglementaires applicables. La conformité avec l'ISO 13485 donne une présomption de conformité aux exigences relatives au système qualité du fabricant spécifiées dans les Annexes II, V et VI de la Directive 93/42/CEE.

La norme ISO 13485, prescrit des exigences relatives à un système qualité applicable aux DM. La conformité à tous les articles de la norme permet de garantir qu'un processus est mis en œuvre afin de traiter les aspects du système qualité qui ont trait aux dispositifs médicaux, et qui sont abordés dans les annexes relatives à l'évaluation de la conformité de la directive. Cette norme reprenant une norme internationale, ne traite pas de manière exhaustive les exigences européennes relatives au système qualité. Par conséquent, les fabricants et les organismes d'évaluation de la conformité doivent compléter les processus spécifiés dans la présente norme, avec les exigences relatives au système qualité prescrite dans l'Annexe applicable de la Directive. (37)

La norme ISO 13485 est composée de 8 Chapitres :

1. Domaine d'application
2. Références normatives
3. Termes et définitions
4. **Système de management de la qualité** : généralités, documentation
5. **Responsabilité de la direction** : Engagement de la direction, Politique qualité, Responsabilités, Revue de direction.
6. **Management des ressources** : Ressources humaines, Infrastructures, Environnement de travail.
7. **Réalisation du produit :** Planification, Conception et développement, Achats, Production, Maîtrise des équipements de surveillance et de mesure.
8. **Mesurage, analyse et amélioration** : Surveillance et mesures, Maîtrise du produit non conforme, Amélioration.

8. Evolutions de la réglementation actuelle : le Règlement (UE) 2017/745

Le Règlement (UE) 2017/745 relatif aux DM a été publié le 5 mai 2017 au Journal Officiel de l'Union Européenne. En effet, la nécessité de procéder à une révision de fond des Directives actuelles s'est présentée, de manière à établir un cadre réglementaire rigoureux, transparent, prévisible et durable pour les dispositifs médicaux, qui garantisse un niveau élevé de sécurité et de protection de la santé tout en favorisant l'innovation. Ce nouveau Règlement du Parlement et du Conseil Européen, modifie la Directive 2001/83/CE, le Règlement (CE) n° 178/2002 et le Règlement (CE) n° 1223/2009, et abroge les Directives 90/385/CEE et 93/42/CE du Conseil. Dans un souci de simplification, il convient de remplacer ces deux dernières Directives, qui ont été modifiées à plusieurs reprises, par un seul et même acte législatif

applicable à tous les dispositifs médicaux autres que les dispositifs médicaux de *diagnostic in vitro*. En plus de garantir le bon fonctionnement du marché intérieur des dispositifs médicaux, sur la base d'un niveau élevé de protection de la santé pour les patients et les utilisateurs, le Règlement fixe dans le même temps, des normes élevées de qualité et de sécurité des dispositifs médicaux afin de faire face aux enjeux communs de sécurité relatifs à ces produits. (38)

Les principaux changements concernent :

- la classification des DM, avec l'introduction de nouvelles règles de classification, notamment pour les produits frontières ;
- les procédures d'évaluation de la conformité, avec une simplification des annexes et un système de la qualité largement décrit ;
- l'évaluation clinique, devant être continue avec des mises à jour régulières, des liens avec la gestion des risques et celle de la qualité, comme ce qui est fait pour le médicament.

A compter de l'entrée en vigueur de la nouvelle réglementation, les fabricants de DM bénéficient d'une période de transition de 3 ans, avant la date d'application fixée, soit le 26 Mai 2020.

Parallèlement, la désignation des ON selon le nouveau Règlement, devrait prendre au moins deux ans à compter de l'entrée en vigueur. Les fabricants ne pourront donc pas obtenir de certificats sous le nouveau Règlement avant 2019, voire 2020. Quant aux certificats émis pendant la période de transition de 3 ans, sous les Directives actuelles, ils auront une durée de validité maximale de 4 ans après la date d'application (soit jusqu'à 2024). (39)

PARTIE 2 : LA MAITRISE DES CHANGEMENTS OU GESTION DES MODIFICATIONS

La maîtrise des changements au sein d’une industrie de santé constitue un élément fondamental du système qualité et du processus de gestion des risques. En effet, ces changements doivent être maîtrisés car ils sont susceptibles d’impacter les procédés et la qualité des produits fabriqués.

Les produits fabriqués dans les industries de santé doivent être en conformité avec les exigences réglementaires et les exigences de fabrication tout au long de leur vie. Dans la réalité quotidienne du fonctionnement d’une entreprise, il arrive qu’il y ait des modifications, des déviations, par rapport aux référentiels appliqués. Ces changements ou modifications peuvent avoir un impact sur la qualité d'un produit. Il est donc important pour l'entreprise d’évaluer au plus tôt et si possible en amont, les impacts et conséquences de ces évènements pour identifier les actions à mettre en place et faciliter les prises de décisions.

Les changements sont nécessaires pour assurer l'amélioration continue de la qualité des produits. Ils sont multiples, peuvent survenir à tout moment au cours du cycle de vie d'un produit et sont inévitables pour faire face aux progrès techniques et scientifiques dans le domaine de la santé, aux coûts, à la demande et aux évolutions des réglementations.

L'objectif de cette partie est de préciser la définition d'un changement, de lister les différents textes réglementaires couvrant ce sujet et de présenter les modalités de gestion et de maîtrise des changements. Tout établissement développant, fabriquant, contrôlant, distribuant et/ou exploitant des produits de santé doit conduire ses changements en garantissant le maintien voire l'amélioration de la qualité de ses procédés et de ses produits. Ceci implique la mise en place d'un système de gestion documenté s'appuyant sur une méthodologie reconnue et approuvée à tous les niveaux de l'entreprise.

Le système de maîtrise des changements doit permettre de maintenir la qualité du produit et du système, mais également de garantir le respect de la sécurité et de l’environnement. (40)

I. Aperçu des référentiels qualité applicables aux produits

Dans la réalité quotidienne du fonctionnement d'une industrie, il arrive que des modifications, des déviations, par rapport aux référentiels soient appliquées. Ces modifications peuvent avoir une influence critique, majeure ou mineure sur la qualité.

Dans le cas d'un médicament, le dossier d'AMM constitue le référentiel « Qualité Produit » au regard des caractéristiques du produit, des lignes essentielles du procédé, des méthodes de contrôle, de stabilité etc. Les BPF et ICH constituent les référentiels « Qualité Système ».

Dans le cas d'un DM, le dossier technique de marquage CE constitue le référentiel « Qualité Produit », la Directive 92/43/CEE le référentiel « Qualité Produit » et « Qualité Système », la norme ISO 13485 le référentiel « Qualité Système ».

Ainsi, les produits doivent être en conformité avec l'ensemble de ces référentiels (Tableau 3) tout au long de leur cycle de vie.

Tableau 3 : Récapitulatif des référentiels applicables au médicament et DM

	MEDICAMENT	DM
« Qualité Produit »	AMM	Marquage CE (Directive 93/42/CEE)
« Qualité Système »	BPF, ICH	Système de management de la qualité (Directive 93/42/CEE, ISO 13485)

II. Définitions

1. Changement ou modification

On entend par modification, tout changement prévu, permanent et planifié d'un ou plusieurs éléments couverts directement ou indirectement par les référentiels réglementaires, qualité, ainsi que tout document issu des instances ou de l'entreprise.

Par exemple :

- Dans le cas d'un médicament, tout changement d'éléments couverts par l'AMM, les BPF, le CSP, etc.
- Dans le cas d'un DM, tout changement d'éléments couverts par le marquage CE, la certification ISO 13485, etc.

2. Comparaison avec la déviation, la dérive et la dérogation

Par son caractère définitif, une modification est à différencier d'une déviation, dérive ou dérogation qui sont provisoires. (Tableau 4)

2.1. Déviation

La déviation est un non-respect involontaire, une entorse non planifiée, imprévue, limitée dans le temps et se rapportant qu'à un lot ; entorse par rapport à ce qui a été prédéfini. Toute déviation qui se répète ou qui nécessiterait des mesures durables en vue de son élimination relève du cadre de la gestion des modifications. Ce non-respect est constaté a posteriori.

2.2. Dérive

La dérive est une évolution insidieuse d'un paramètre ou de ces conséquences, qui, si elle n'est pas maitrisée, conduira à une non-conformité. Elle est détectée lors des analyses de tendances.

2.3. Dérogation

Une dérogation est une autorisation écrite de s'écarter, volontairement pour une période limitée dans le temps, de la valeur ou des caractéristiques d'un ou plusieurs paramètres définis dans les processus de fabrication et de contrôle.

Tableau 4 : Comparaison des types d'évènements (41)

	Evènement		
	Prévu	Planifié	Permanent
Modification	Oui	Oui	Oui
Déviation	Non	Non	Non
Dérogation	Oui	Oui	Non
*OOS**	Non	Non	Non

** : Out of spécification (hors spécifications)*

III. Les origines du changement

Les changements, modifications sont divers et nécessaires pour améliorer la qualité des produits fabriqués et s'adapter aux évolutions. Ils proviennent de différentes origines (Tableau 5) :

- La diversité des activités sur les sites de production
- Les progrès techniques et scientifiques
- Les raisons de productivité et d'économie (40)

Tableau 5 : Exemples de causes de changement

Nature	Exemples
Besoin industriel généré par le site de production	- Sécurisation d'approvisionnement des matières premières - Augmentation de la taille de lot du produit fini - Mise en conformité suite à des résultats « hors spécifications » « Out of specification » (OOS), etc.
Besoin industriel généré par les fournisseurs	- Changement du procédé de fabrication d'une substance active - Changement de la qualité d'un article de conditionnement, etc.
Evolutions des exigences réglementaires	- Evolution de la pharmacopée - Evolution des référentiels - Nouveau Règlement, etc.
Evolution scientifique et/ou technique et/ou économique	Optimisation d'une méthode analytique, etc.

IV. Les types de changements ou modifications

Du point de vue réglementaire, il existe différentes catégories de modifications :

- Les modifications administratives
- Les modifications qualitatives
- Les modifications concernant la sécurité, l'efficacité ou les performances (DM) et la vigilance des produits de santé

Du point de vue de la fabrication des produits, les principales classes de modification sont les suivantes :

- Les modifications d'infrastructures,
- Les modifications liées à la fabrication (procédé, équipements, locaux),
- Les modifications analytiques (méthodes, spécifications, validation etc.),
- Les modifications liées aux matières premières et aux articles de conditionnement,
- Les modifications liées aux fournisseurs et sous-traitants,
- Les modifications liées aux systèmes informatisés. (40)

Ces classes de changements sont applicables tant aux médicaments qu'aux dispositifs médicaux.

En ce qui concerne les dispositifs médicaux, les classes de modifications peuvent être précisées comme suit :

- Les modifications apportées à la conception,
- Les modifications apportées aux matériaux,
- Les modifications apportées à la stérilisation,
- Les modifications apportées au logiciel,
- Les modifications apportées à l'étiquetage,

- Les modifications apportées aux processus de fabrication, équipements, installations, et procédures de contrôles. (42)

V. Le médicament : les principaux référentiels existants

Certains changements sont explicitement cités dans les BPF. D'autres sont implicites en référence aux textes réglementaires.

1. Les BPF des substances actives et des médicaments à usage humain (Bulletin officiel N° 2015/12bis)

Comme évoqué précédemment, la fabrication des médicaments doit être conforme aux BPF. En effet, les BPF servent de référence lors de l'évaluation des demandes d'autorisation de fabrication et lors de l'inspection des fabricants de médicaments.

Le guide est scindé en trois parties et complété par une série d'annexes. La Partie I présente les principes BPF applicables à la fabrication des médicaments tandis que la Partie II s'applique aux substances actives utilisées comme matières premières. La Partie III, quant à elle, regroupe des documents relatifs aux BPF qui clarifient certaines attentes réglementaires.

Dans la Partie II, le **Chapitre 13** est entièrement consacré à la « maîtrise des modifications » (20) :

13.10 « Un **système de maîtrise des modifications** formalisé doit être établi pour évaluer toutes les modifications qui peuvent affecter la production et le contrôle des intermédiaires ou des substances actives. »

13.11 « Des **procédures** écrites doivent permettre l'identification, la documentation, une revue appropriée et l'approbation des modifications réalisées sur les matières

premières, les spécifications, les méthodes analytiques, les locaux, les systèmes supports, les équipements (y compris le matériel informatique), les étapes des procédés, les articles de conditionnement et d'étiquetage et les logiciels informatiques. »

13.12 « Toute proposition de modification en rapport avec les BPF doit être rédigée, revue et approuvée par les unités organisationnelles concernées, et être revue et approuvée par l'unité qualité. »

13.13 **L'impact potentiel** des modifications proposées sur la qualité de l'intermédiaire ou de la substance active doit être évalué. Une **procédure de classification** peut aider à déterminer le niveau de contrôle, de validation et de documentation requis pour justifier les modifications d'un procédé validé. Les modifications peuvent être classées (par exemple, comme mineures ou majeures) selon leur nature et leur étendue et les effets qu'elles peuvent avoir sur le procédé. Une **évaluation scientifique** doit déterminer quels contrôles complémentaires et quelles études de validation sont nécessaires pour justifier une modification dans un procédé validé.

13.14 Lors de la mise en œuvre de modifications approuvées, des mesures doivent être prises pour s'assurer que tous les **documents** concernés par ces modifications ont été **révisés**.

13.15 Après la mise en œuvre d'une modification, une évaluation des premiers lots produits ou contrôlés après cette modification doit être effectuée.

13.16 La possibilité que des modifications critiques affectent les **dates** de recontrôle ou de **péremption** établies doit être évaluée. Si nécessaire, des échantillons de l'intermédiaire ou de la substance active produit avec le procédé modifié peuvent

être placés sous un programme de stabilité accéléré et/ou peuvent être ajoutés au programme de **surveillance de la stabilité**.

13.17 Les fabricants des médicaments existants doivent être **prévenus** des modifications des procédures établies pour la production et le contrôle du procédé qui peuvent avoir un impact sur la qualité de la substance active.

En outre, le terme « modification » est évoqué dans d'autres Chapitres des BPF.

Dans l'Annexe 15 « **QUALIFICATION ET VALIDATION »**, le **Chapitre 11** est entièrement consacré au « contrôle des changements » :

11.1 Le **contrôle des changements** constitue une partie importante de la gestion des connaissances et doit être **traité** au sein du système qualité pharmaceutique.

11.2 Des **procédures écrites** doivent être en place pour décrire les mesures à prendre en cas de changement planifié pour une matière première, un composant du produit, un procédé, un équipement, des locaux, une gamme de produits, une méthode de production ou d'analyse, une taille de lot, un espace de conception, ou tout autre changement au cours du cycle de vie susceptible d'affecter la qualité ou la reproductibilité du produit.

11.3 En cas d'utilisation d'un espace de conception, l'**incidence** des changements apportés à l'espace de conception doit être considérée par rapport à celui défini dans l'autorisation de mise sur le marché, et la **nécessité de mesures réglementaires** doit être évaluée.

11.4 **La gestion du risque** qualité doit être utilisée pour **évaluer** les changements planifiés afin de déterminer l'**incidence potentielle** sur la qualité du produit, le système qualité pharmaceutique, la documentation, la validation, le statut réglementaire, l'étalonnage, l'entretien et sur tout autre système afin **d'éviter toute conséquence involontaire** et

planifier la nécessité de validation, **vérification** ou **nouvelle qualification** du procédé.

11.5 Les changements doivent être **autorisés et approuvés** par les personnes responsables ou le personnel compétent en la matière conformément au système qualité pharmaceutique.

11.6 Les données supports, par exemple les copies de documents, doivent être revues pour confirmer que **l'impact du changement** a été démontré avant l'approbation finale.

11.7 Après mise en œuvre, une évaluation de l'efficacité du changement doit, le cas échéant, être effectuée pour confirmer la réussite dudit changement.

2. L'ICH Q9 : la gestion du risque qualité

Comme évoqué précédemment, L'ICH Q9 définit le management du risque qualité qui constitue une partie importante dans l'évaluation et la maîtrise des risques suite à la mise en place d'un changement. La gestion des changements est abordée dans le paragraphe intitulé « Change management / Change control », elle définit le change control comme étant un outil efficace pour **évaluer l'impact des changements** sur les installations, les équipements, le procédé de fabrication, le produit fini etc. L'ICH Q9 permet aussi de **déterminer les actions appropriées avant la mise en œuvre** du changement tel que les requalifications et les revalidations. (22)

Pour toute modification une **analyse de risque** doit être réalisée par le fabricant, afin qu'il puisse justifier de sa maîtrise des risques dans le cadre du « change control ».

3. L'ICH Q10 : le système qualité pharmaceutique

Un paragraphe intitulé « **Système de maîtrise** » est entièrement consacré à la maîtrise des changements dans la ligne directrice ICH Q10. Chaque industrie doit posséder un système de maîtrise des changements incluant les éléments suivants, et ce de manière appropriée en fonction de l'étape du cycle de vie du produit (Tableau 6) :

- La gestion du risque qualité doit être utilisée pour évaluer les changements proposés. Le niveau d'effort à fournir ainsi que les formalités de l'évaluation doivent être en rapport avec le niveau de risque ;
- Les changements proposés doivent être évalués en fonction de l'AMM, doivent prendre en considération la compréhension du procédé et du produit. La nécessité ou non d'un dépôt de variations d'AMM ou d'une demande d'autorisation de modification technique auprès des autorités compétentes doit être évaluée ;
- Les changements proposés doivent être évalués par une équipe d'experts, regroupant les expertises et connaissances de tous les secteurs pertinents (par exemple, la production, l'assurance qualité, les affaires réglementaires) afin de s'assurer qu'ils sont techniquement justifiés ;
- Une évaluation du changement doit être faite dès sa mise en œuvre et ce, afin de s'assurer que les objectifs attendus sont atteints et qu'il n'existe pas d'impact délétère sur la qualité du produit.

Tableau 6 : Application du système de gestion des changements tout au long du cycle de vie du produit (25)

Développement pharmaceutique	**Transfert de technologies**	**Fabrication commerciale**	**Arrêt du produit**
Les changements sont une partie inhérente au développement des processus. Ils doivent être documentés ; les formalités du processus de gestion des changements doivent êtres consistantes avec le stade de développement pharmaceutique.	Le système de gestion des changements doit fournir une **gestion** et une **documentation** des ajustements réalisés sur les processus durant les activités de transfert de technologies.	Un système établi de gestion des changements doit être mis en place pour la fabrication commerciale. Une supervision par le département qualité doit fournir l'assurance de l'utilisation appropriée des approches scientifiques et **basées sur les risques**.	Tout changement effectué après l'arrêt de commercialisation d'un produit doit être fait au travers d'un **système** approprié **de gestion** des changements.

4. Le Règlement (CE) n°1234/2008 relatif aux modifications d'AMM (variations)

Le Règlement (CE) n°1234/2008 modifié par le Règlement (UE) N °712/2012 définit :

3 catégories de modifications d'AMM (variations) :

- Mineures de type IA
- Mineures de type IB
- Majeures de type II

4.1. Modification mineure de type IA

Toute modification dont les répercussions sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament concerné sont minimales ou nulles.

Ces modifications ne requièrent **pas d'autorisation préalable** mais doivent être **notifiées** par le titulaire de l'AMM à l'autorité compétente (AC) dans les 12 mois suivant leur mise en œuvre ou dès leur mise en œuvre (IA_{IN} : notification immédiate).

Par exemple, le remplacement ou l'ajout d'un fournisseur constitue une modification mineure de type IA.

4.2. Modification mineure de type IB

Toute modification qui ne constitue ni une modification mineure de type IA, ni une modification majeure de type II, ni une extension.

Ces modifications doivent être **notifiées avant** leur mise en œuvre et le titulaire doit s'assurer que la notification est **jugée acceptable par l'autorité.**

Par exemple, un changement de taille de lot plus de 10 fois supérieure à la taille initiale approuvée du lot constitue une modification mineure de type IB.

4.3. Modification majeure de type II

Toute modification qui n'est pas une extension et qui est susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament concerné.

Ces modifications doivent être **approuvées** par l'AC **avant la mise en œuvre.** (43)

Par exemple, un changement important dans le procédé de fabrication de la substance active, susceptible d'avoir des répercussions significatives sur la qualité, la sécurité ou l'efficacité du médicament constitue une modification majeure de type II.

5. Lignes directrices concernant les modifications d'AMM : relation avec l'autorité compétente

Le Règlement (CE) n°1234/2008 de la Commission du 24 novembre 2008 régit les procédures applicables aux modifications des autorisations de mise sur le marché. Il a été modifié par le Règlement (UE) n°712/2012 de la Commission.

De ce Règlement découlent des lignes directrices concernant les modalités d'examen des modifications des termes d'une AMM auprès de l'AC. Ces lignes décrivent la procédure à réaliser (IA, IB, II), les conditions à remplir et la documentation à soumettre à l'AC en vue de l'évaluation de ces modifications, en fonction de la nature de la modification et du type de procédure (centralisée, reconnaissance mutuelle, nationale) utilisée.

Elles visent à faciliter l'interprétation et l'application du Règlement en donnant des précisions sur l'application des procédures appropriées et en décrivant toutes les étapes à suivre, depuis la soumission d'une demande de modification jusqu'au résultat final de la procédure.

Par exemple, pour un changement du nom et/ou de l'adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, la condition à remplir est que le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit rester la même entité juridique. Les documents à fournir sont, un document officiel émanant d'un organisme officiel compétent (par exemple, Chambre de commerce) faisant apparaître le nouveau nom ou la nouvelle adresse ; ainsi que les informations « produit » révisées.

Dans ce cas, la procédure sera de type IA_{IN} (notification immédiate) : cette modification ne requièrent **pas d'autorisation préalable** mais doit être notifiée par le titulaire de l'AMM dès sa mise en œuvre. (44)

VI. Le dispositif médical : les principaux référentiels existants

1. La Directive 93/42/CEE

Selon la Directive 93/42/CEE, le fabricant doit informer l'ON de toute modification importante apportée au produit ou au Système de Management de la Qualité (SMQ) pour une approbation préalable.

Tableau 7 : Parties des Annexes de la Directive 93/42/CEE abordant les modifications (45)

Annexe d'évaluation de conformité	**Critère de notification**	**Critère pour une nouvelle approbation**	**Critère à évaluer**
93/42 Annexe II section 4.4	Toute modification de la conception approuvée	Modifications pouvant affecter la conformité aux exigences essentielles	Conformité aux exigences de la Directive
93/42 Annexe III section 6	Toute modification significative du produit approuvé	Modifications pouvant affecter la conformité aux exigences essentielles ou aux conditions prescrites pour l'utilisation du produit	Conformité aux dispositions de cette Directive
93/42 Annexe II section 3.4	Tout plan de modification substantielle du système qualité ou de la gamme de produit couverte		Exigences se référant à l'annexe III section 3.2
93/42 Annexe V section 3.4	Tout plan de modifications substantielles du système qualité		Exigences se référant à la section 3.2
93/42 Annexe VI section 3.4	Tout plan de modifications substantielles du système qualité		Exigences se référant à la section 3.2

Différentes Annexes de la Directive 93/42/CEE abordent les modifications :

Annexe II : Déclaration CE de conformité (système complet d'assurance de qualité)

3.4. Le fabricant informe l'ON qui a approuvé le système de qualité de tout projet de modification importante de ce système ou de la gamme des produits couverts. L'ON évalue les modifications proposées et vérifie si le système de qualité ainsi modifié

répond encore aux exigences visées au point 3.2. Il notifie sa décision au fabricant. Cette décision contient les conclusions de l'inspection et une évaluation motivée.

4.4. Les modifications de la conception approuvée doivent recevoir une approbation complémentaire de l'ON qui a délivré le certificat d'examen CE de la conception, lorsque ces modifications peuvent remettre en cause la conformité aux exigences essentielles de la présente directive ou aux conditions prescrites pour l'utilisation du produit. Le demandeur informe l'ON qui a délivré le certificat d'examen CE de la conception de toute modification apportée à la conception approuvée. L'approbation complémentaire prend la forme d'un addendum au certificat d'examen CE de la conception.

Annexe III : Examen CE de type

6. Le demandeur informe l'ON qui a délivré le certificat d'examen CE de type de toute modification importante apportée au produit approuvé.

Les modifications du produit approuvé doivent recevoir une approbation complémentaire de l'ON qui a délivré le certificat d'examen CE de type, lorsque ces modifications peuvent remettre en cause la conformité aux exigences essentielles ou aux conditions prescrites pour l'utilisation du produit. Cette approbation complémentaire prend, le cas échéant, la forme d'un addendum au certificat initial d'examen CE de type.

Annexe V : Déclaration CE de conformité (Assurance de la qualité de la production)

3.4. Le fabricant informe l'ON qui a approuvé le système de qualité de tout projet d'adaptation importante du système de qualité.

L'ON évalue les modifications proposées et vérifie si le système de qualité de tout projet d'adaptation importante du système de qualité ainsi modifié répond aux exigences visées au point 3.2.

La décision est notifiée au fabricant après réception de l'information précitée. Elle contient les conclusions du contrôle et une évaluation motivée.

Annexe VI : Déclaration CE de conformité (Assurance de la qualité des produits)

3.4. Le fabricant informe l'ON qui a approuvé le système de qualité de tout projet d'adaptation importante du système de qualité.

L'ON évalue les modifications proposées et vérifie si le système de qualité de tout projet d'adaptation importante du système de qualité ainsi modifié répond aux exigences visées au point 3.2.

La décision est notifiée au fabricant après réception de l'information précitée. Elle contient les conclusions du contrôle et une évaluation motivée.

2. La norme ISO 13485

Différents Chapitres de la norme ISO 13485 abordent les modifications (37) :

2.1. Chapitre 4 : Système de management de la qualité

- ***Exigences générales***

4.1.4. L'organisme doit gérer les processus de ce système de management de la qualité conformément aux exigences de la présente Norme internationale et aux exigences réglementaires applicables. Les modifications apportées à ces processus doivent être :

a) évaluées pour leur **incidence sur le SMQ**

b) évaluées pour leur **incidence sur les DM** produits dans le cadre de ce SMQ

c) **maitrisées** conformément aux exigences de la présente Norme internationale et des exigences réglementaires applicables

- ***Exigences relatives à la documentation***

4.2.3. Maîtrise des documents

L'organisme doit s'assurer que les modifications apportées aux documents sont **revues** et **approuvées** soit par l'autorité d'approbation d'origine, soit par toute autre autorité désignée ayant accès à des informations connexes pertinentes lui permettant d'étayer sa décision.

5.4.2. Planification du système de management de la qualité

b) la cohérence du système de management de la qualité n'est pas affectée lorsque des modifications du système de management de la qualité sont planifiées et mises en œuvre

2.2. Chapitre 7 : Réalisation du produit

7.3.9. Maîtrise des modifications de la conception et du développement

L'organisme doit documenter des **procédures** pour maîtriser les modifications de la conception et du développement. L'organisme doit déterminer la **conséquence** de la modification sur la fonction, les performances, l'aptitude à l'utilisation, la sécurité du produit et les exigences réglementaires applicables relatives au DM et à son usage prévu.

Les modifications de la conception et du développement doivent être **identifiées**. Avant leur mise en œuvre, les modifications doivent être :

a) **revues** ;

b) **vérifiées** ;

c) **validées**, lorsque approprié ;

d) **approuvées**

La revue des modifications de la conception et du développement doit inclure **l'évaluation de l'incidence** des modifications sur les composants du produit et le produit en cours de livraison ou déjà livré, les éléments d'entrée ou de sortie de la gestion des risques et les processus de réalisation du produit.

Les enregistrements des modifications, leur revue et toutes les actions nécessaires doivent être **conservés**.

7.3.10. Dossiers de conception et de développement

L'organisme doit tenir à jour un dossier de conception et de développement pour chaque type de DM ou famille de dispositifs médicaux. Ce dossier doit inclure les enregistrements crées pour démontrer la conformité aux exigences en matière de conception et de développement ainsi que les **enregistrements** des modifications de conception et de développement, ou y faire référence.

7.4.2. Informations relative aux achats

Les informations relatives aux achats doivent comprendre, si applicable, un accord écrit selon lequel le fournisseur **notifie** à l'organisme les modifications apportées au produit acheté avant la mise en œuvre d'une quelconque modification ayant une incidence sur la capacité du produit acheté à satisfaire aux exigences d'achat spécifiées.

7.4.3. Vérification du produit acheté

Lorsque l'organisme prend connaissance d'une quelconque modification apportée au produit acheté, il doit déterminer si ces modifications ont une incidence sur le processus de réalisation du produit ou le DM

7.5.6. Validation des processus de production et de prestation de service

Approbation des modifications apportées à la validation des processus

7.5.7. Exigences spécifiques relatives à la validation des procédés de stérilisation et des systèmes de barrière stérile

Les procédés de stérilisation et des systèmes de barrière stérile doivent être **validés** avant leur mise en œuvre et après toute modification du produit ou du procédé lorsque approprié.

2.3. Chapitre 8 : Mesurage, Analyse et Amélioration

8.5. Amélioration

L'organisme doit identifier et mettre en œuvre toutes les modifications nécessaires pour assurer et maintenir la pertinence, l'adéquation et l'efficacité permanentes du SMQ ainsi que la sécurité et les performances du DM en utilisant la politique qualité, les objectifs qualités, les **résultats d'audit**s, la surveillance après la mise sur le marché, l'analyse des données, les **actions correctives et préventives** ainsi que la **revue de direction**.

3. Le guide de Bonnes pratiques NBOG

Le groupe de travail désigné pour les Organismes Notifiés NBOG (Notified Body Opérations Group) a émis un guide de bonnes pratiques en novembre 2014 (NBOG's Best Practice Guide : « Guidance for manufacturers and Notified Bodies on reporting of Design Changes and Changes of the Quality System » - NBOG BPG 2014-3).

Ce guide donne des lignes directrices aux organismes notifiés et fabricants, pour les modifications relatives aux produits et systèmes de management de la qualité.

Les fabricants ont une obligation de notification de toutes les modifications substantielles relatives à leurs produits et aux systèmes de management de la qualité, auprès de leur ON.

Une modification substantielle pour un DM est une modification pouvant affecter :

- La sécurité, l'efficacité ou les performances d'un DM ;
- La conformité aux exigences essentielles de la Directive applicable ;
- Les modalités d'usage prévues.

3.3. Gestion des modifications par le fabricant

Le fabricant doit documenter les ***responsabilités***, les ***procédures*** et les ***preuves*** tout au long de la mise en œuvre du changement pour :

- Besoin/souhait de changer le dispositif, le système qualité, la gamme de produit couverte par le système qualité ;
- **Vérification** et **validation** de prise de décision de modifier efficacement le produit, la gamme de produit, ou le système qualité, en prenant en compte la gestion des risques ;
- Le besoin de mettre à jour la **documentation** technique ;
- Définition du **plan d'action** afin de suivre les étapes du changement et répondre aux exigences réglementaires ;

- Détermination de la **catégorie** de modification (substantielle ou non) ;
- **Décision** de mise en œuvre du changement et **délais** de mise en œuvre (dépendant de l'évaluation de l'ON) ;
- **Informer** l'ON de tout changement substantiel ;
- **Mise en œuvre** finale du changement.

En ce qui concerne l'ON Français, le LNE/G-MED, un guide a été mis à la disposition des fabricants, intitulé « Guide pour l'interprétation de modifications substantielles dans le cadre d'un examen CE de Type et de Conception »). Ce document a pour but d'aider les fabricants à déterminer si une modification apportée à un produit (tout au long du processus de réalisation du produit) nécessite une évaluation auprès du LNE/G-MED. (42)

Pour la gestion des modifications substantielles, le système qualité du fabricant doit remplir les critères suivants :

Le fabricant doit informer l'ON de la planification du changement substantiel le plus vite possible, sans délai.

Une notification de tout changement substantiel dans la conception ou du dispositif aussi bien que du système qualité doit inclure :

- Une brève **description** des modifications en comparant la situation actuelle et la situation future ;
- La **raison** et l'**origine** des changements/modifications ;
- Dans le cas d'une modification de conception/dispositif, une attestation de la conformité aux exigences essentielles doit être fournie ;
- Des **données techniques** et **documentation** supportant ces différents points.

3.4. Gestion des modifications par l'Organisme Notifié

L'ON doit documenter les ***responsabilités***, les ***procédures*** mises en place et le fonctionnement relatifs à la gestion des modifications. Celles-ci doivent spécifiquement donner les caractéristiques de l'évaluation (complète/partielle – sur table/sur site). Ces procédures doivent aussi couvrir la vérification de la mise en œuvre par le fabricant des processus suivants :

- **Identification** du besoin/souhait de modification du dispositif ;
- Détermination de la **catégorie** de modification (substantielle ou non) ;
- **Informations** données par le fabricant de toute modification substantielle ;
- **Vérification** et **validation** effectuées par le fabricant pour prendre la décision de modifier efficacement le produit, la gamme de produits ou le système de qualité ;
- Définition du **plan d'action** afin de suivre les étapes du changement et répondre aux exigences réglementaires ;
- **Décision** de mise en œuvre du changement et **délais** de mise en œuvre (dépendant de l'évaluation de l'ON).

L'évaluation par l'ON des procédures du fabricant (documentation et mise en œuvre) pour définir une modification (substantielle ou non) et pour informer l'ON est une partie requise lors des audits initiaux, de suivi et de renouvellement du système qualité.

L'ON doit vérifier les procédures du fabricant pour la catégorisation, la notification et la mise en œuvre de toute modification de la conception / du type (incluant les logiciels) et / ou du système de qualité et / ou de la gamme de produit.

Lorsqu'un changement substantiel est notifié, l'ON doit définir l'action appropriée, incluant :

- Evaluation de la documentation relative au produit ou réévaluation complète du dossier de conception ou du dossier d'examen de type ;

- Évaluation de la documentation relative au système de qualité, audit spécial ou réévaluation complète du système qualité ;
- Mise à jour des certificats CE ou addendum si besoin ;
- Liste des éléments pour lesquels la mise en œuvre devra être vérifiée au cours du prochain audit. (45)

4. Le guide LNE/ G-MED pour l'interprétation des modifications substantielles

Comme évoqué précédemment, le LNE/ G-MED a émis en 2015, un guide intitulé « Guide pour l'interprétation des modifications substantielles dans la cadre d'un examen CE de Type ou Conception », ce guide est basé sur le Guide de Bonnes Pratiques NBOG (NBOG's Best Practice Guide : « Guidance for manufacturers and Notified Bodies on reporting of Design Changes and Changes of the Quality System » - NBOG BPG 2014-3).

Ce document constitue une aide à l'identification de toute modification substantielle apportée à un produit couvert par les procédures d'examens CE de conception et de type. Il présente une liste non-exhaustive des différentes modifications possibles.

Le guide a également pour but d'assurer que des preuves concernant la sécurité et l'efficacité du produit sont soumises au LNE/ G-MED dans le but d'une revue et d'une autorisation lorsqu'une modification substantielle à un DM est proposée. Dans ce cas, le fabricant n'est autorisé à introduire le DM modifié sur le marché européen qu'à réception d'une approbation de LNE/ G-MED. Toutes les modifications doivent être documentées dans le SMQ et dans le dossier technique. Si une modification est considérée comme non-substantielle, elle doit être traitée par le SMQ et sera revue lors de l'audit sur site.

Pour toute modification envisagée, le fabricant doit tenir compte du dispositif en question, de **l'impact de la modification sur le patient**, le praticien et/ou l'utilisateur, ainsi que l'impact

de la modification sur les **spécifications du dispositif**. Il doit déterminer si la modification affecte la sécurité et l'efficacité du dispositif ou sa conformité aux EE de la Directive applicable. (42)

Des exemples de modifications substantielles sont présentés ci-dessous en fonction de la nature de la modification.

- **Modification de conception**

Une réponse positive aux questions suivantes (liste non-exhaustive) représente une modification substantielle, s'il y a modification :

- Du mécanisme de contrôle ;
- Du principe de fonctionnement ;
- Du conditionnement primaire ;
- Des spécifications environnementales ;
- Des spécifications de performances ;
- De la méthode de stérilisation.

- **Modification de matériaux**

Une réponse positive aux questions suivantes (liste non-exhaustive) représente une modification substantielle, s'il y a modification :

- Des fournisseurs ;
- Du traitement des matériaux d'origine humaine ou médicamenteuse ;
- Du type de matériau ou de formulation pouvant affecter les propriétés chimiques, métallurgiques ou toute autres propriétés.

- **Modification de stérilisation**

Une réponse positive aux questions suivantes (liste non-exhaustive) représente une modification substantielle, s'il y a :

- Modification du lieu de fabrication ;
- Modification de conception du dispositif et du matériau introduisant une caractéristique plus difficile à stériliser ;
- Modification du procédé de stérilisation, de l'équipement ou des paramètres du cycle ;
- Modification du sous-traitant de stérilisation.

- **Modification de la notice**

Une réponse positive aux questions suivantes (liste non-exhaustive) représente une modification substantielle, s'il y a :

- Modification de la destination du dispositif ;
- Limitation d'indication d'utilisation suite à des informations relatives à la sécurité et l'efficacité ;
- Ajout d'une contre-indication ;
- Modification de la durée de péremption ;
- Modification du nom et/ou de l'adresse de l'entreprise ou mandataire ;
- Modification du nom du produit (y compris accessoires et variantes).

- **Modification de fabrication**

Une réponse positive aux questions suivantes (liste non-exhaustive) représente une modification substantielle, s'il y a :

- Ajout d'un site de fabrication ;
- Déménagement d'un site de fabrication ;

- Modification du procédé de fabrication, site ou équipement chez un sous-traitant critique ;
- Modification de critère d'un test d'acceptation, d'une méthode de test ;
- Retrait d'un critère de test d'acceptabilité sur le produit en cours de fabrication ou pendant l'inspection finale.

VII. La gestion interne des modifications

1. Définitions

1.1. La maîtrise des modifications ou « Change Control »

La maîtrise de toute modification implique une organisation interne, formelle, documentée et approuvée, dans laquelle les responsabilités et rôles de chacun sont définis, afin de garantir que les produits fabriqués, conditionnés, contrôlés, stockés, distribués, correspondent à ce qui a été préalablement défini. L'appellation usuelle en langage international est le « Change Control ». Les termes « Gestion/ Contrôle des Modifications ou Changements » sont également employés.

1.2. Le système de maîtrise des modifications ou « Change Control System »

Toute industrie doit disposer d'un système d'organisation interne, formel et documenté, permettant d'approuver, de vérifier et de suivre la mise en œuvre d'une modification proposée et justifiée. L'appellation usuelle en langage international de ce système d'organisation interne est le « Change Control System ». (41)

2. Evaluation de l'impact et des conséquences d'une demande de modification

Les modifications peuvent engendrer des impacts de nature réglementaire, industrielle et économique. Pour cela les industriels se doivent d'identifier, d'analyser et d'évaluer ces impacts. Cette analyse d'impact passe par la mise en œuvre d'analyses de risques.

L'analyse du risque s'inscrit dans le cadre de l'obligation du comité de maîtrise du changement à assurer d'une part la sécurité et la santé des travailleurs et d'autre part le bon fonctionnement des équipements ainsi que la qualité et la sécurité du produit. (22)

Elle consiste à analyser tous les points du processus qui présenteraient des risques potentiels, de façon à déployer les moyens nécessaires pour assurer une maîtrise efficace du changement envisagé. Les méthodes d'analyse du risque doivent être structurées directement autour des exigences règlementaires. Cette approche permet de démontrer notamment et in fine que les risques par rapport à la santé du patient sont maîtrisés.

2.1. Impact réglementaire

2.1.1 Le dossier d'AMM ou de marquage CE

En fonction de la nature des modifications certaines parties des dossiers de mise sur le marché peuvent être impactées. Comme abordé précédemment, en fonction de la nature du produit (médicament ou DM) les modalités de gestion de ces modifications avec les autorités compétentes ou organismes notifiés seront différentes, conformément aux référentiels qui leurs sont applicables.

Le tableau 8 présente des exemples de questions que les industriels peuvent se poser afin d'identifier les impacts des modifications sur les dossiers des produits déjà approuvés.

Tableau 8 : Potentiels impacts sur les dossiers d'AMM ou de Marquage CE

INFORMATIONS	AMM	Marquage CE
ADMINISTRATIVES	*La modification impacte-elle :* - La dénomination du produit ? - Le nom/raison sociale et/ou adresse du fabricant ?	
QUALITE	*La modification impacte-elle :* - Le fabricant de matières premières ou substances intermédiaires ? - Le procédé de fabrication de la substance active ou du produit fini ? - Les essais en cours de fabrication ? - Les paramètres et/ou limites de spécification ? - Le conditionnement primaire ?	*La modification impacte-elle :* - Le procédé de fabrication ? - Les fournisseurs et/ou les sous-traitants ? - Les caractéristiques des matériaux ? - Les spécifications de conception ? - Les spécifications des matériaux ? - Le système d'emballage ?

SECURITE EFFICACITE/ PERFORMANCES VIGILANCE	*La modification impacte-elle :* - Le RCP - La notice (indications, précautions d'emploi, effets indésirables etc.) ? - L'étiquetage - Les données précliniques, cliniques et de pharmacovigilance existantes ? - Les analyses de risques existantes ?	*La modification impacte-elle :* - Les informations du produit ? - La notice (indications, précautions d'emploi, effets indésirables etc.) ? - L'étiquetage ? - Les données précliniques, cliniques et de matériovigilance existantes ? - Les analyses de risques existantes ?

- Si le dossier d'AMM d'un médicament est impacté par une modification, cela peut impliquer la rédaction d'un dossier de variation (IA, IB, II) destiné aux autorités réglementaires suite à la consultation des lignes directrices applicables permettant la caractérisation de celle-ci comme mineure ou majeure.
- Si le dossier de marquage CE d'un DM est impacté par une modification, cela peut impliquer la notification auprès de l'ON (modification substantielle), suite à la consultation du guide des Bonnes Pratiques NBOG applicable permettant la caractérisation de cette modification comme substantielle ou non.

2.1.2 L'établissement pharmaceutique

La modification peut impacter la conformité de l'établissement aux dispositions enregistrées comme l'autorisation d''ouverture ou l'état annuel de l'établissement. Cela nécessite la rédaction d'un dossier destiné aux autorités réglementaires (dossier de modification de l'autorisation d'ouverture ou de mise à jour de l'état annuel pour l'ANSM), le cas échéant.

2.2. Impact industriel

Afin d'avoir une visualisation synthétique des niveaux qui peuvent être impactés au niveau industriel, l'outil « 5M » peut être utilisé (Matériels, Milieux, Méthodes, Main d'œuvre,

Matières). Ces différents niveaux doivent prendre en compte les exigences réglementaires applicables aux médicaments (BPF etc.) et les exigences réglementaires applicables aux DM (Tableau 9).

Tableau 9 : Exemples d'impacts industriels en fonction de la nature de la modification (46)

	IMPACT INDUSTRIEL
Matériels	Equipements Installations Informatique
Milieux	Infrastructures Locaux Température, propreté, ambiance
Méthodes	Référentiels internes/ Système documentaire Procédures Dossier de mise sur le marché, de fabrication Procédés
Main d'œuvre	Habilitation Formation
Matières	Matières premières/ Matériaux Articles de conditionnement Fluides Produits intermédiaires, finis

3. Rôles et responsabilités

Lors d'une demande de modification, tous les processus de l'organisation doivent être impliqués : Assurance qualité, Contrôle Qualité, Production, Supply Chain, Maintenance, Affaires Réglementaire etc.

Les responsabilités de chaque département et des personnes autorisées doivent être définies pour **:**

- **L'initiation ;**
- **La revue ;**
- **L'approbation** de la demande de modification

Les notions devant être prises en compte lors de l'évaluation de la demande sont :

- La Qualité, Sécurité, Efficacité/ Performances (DM)
- Pureté, intégrité, identité
- Stabilité
- Equivalence produit

4. Les acteurs du changement

Plusieurs acteurs interviennent dans la gestion des modifications (46) :

4.1. Le demandeur

La demande de modification est émise par :

• la personne qui souhaite mettre en place la modification lorsqu'elle est demandée en interne,

• la personne qui reçoit l'information lorsqu'elle est imposée par l'extérieur, un fournisseur par exemple

En fonction de l'organisation de l'entreprise pour le change control, la personne émet la demande de modification soit directement soit par l'intermédiaire de son responsable hiérarchique.

4.2. Les examinateurs (Le Comité de Change Control)

Comme précisé dans les BPF, la demande est examinée par « des représentants qualifiés des disciplines concernées ». Ces personnes sont regroupées sous le terme de « Comité de maîtrise des changements » ou de « Change Control ». C'est un groupe multifonctionnel qui comporte des membres permanents (Assurance qualité (AQ), Affaires réglementaires (AR), Contrôle Qualité (CQ), Production etc.) et des experts selon la nature du changement proposé. Il évalue la demande et détermine le plan d'action.

La logistique (documentation, transmission des informations etc.) est assurée par le service de gestion des changements et, dans les structures de taille plus réduite où un service entier n'est pas forcément dédié à la gestion des changements, elle est assurée par le service Assurance Qualité.

4.3. Les exécutants

Un responsable est désigné pour chaque action définie. Il doit réaliser l'action dans les délais impartis.

4.4. Le chef de projet

Le chef de projet est le responsable du suivi du plan d'action. L'objectif est de coordonner les différentes actions et d'informer le service de gestion des changements et de l'avancée de la modification. Ce chef de projet peut être le demandeur ou une personne du service Assurance Qualité.

La gestion des modifications est à la fois une garantie de la conformité réglementaire et un outil de management de la qualité. Toute l'entreprise est à un moment ou à un autre impliquée dans

cette démarche de gestion des modifications. Tous les acteurs impliqués dans les demandes de modification doivent être préalablement formés (méthodologie, outils informatique etc.).

5. Les étapes d'une demande de modification

La partie qui suit présentera les étapes de gestion de demande de modification, qui seront à adapter en fonction de l'organisation, de la culture de l'entreprise et la nature des produits fabriqués.

Toute demande de modification doit être définie, détaillée, justifiée, documentée, évaluée, et approuvée avant sa mise en œuvre. La date d'implémentation de la demande, la localisation, les produits et les équipements concernés doivent être indiqués.

5.1. Demande de modification

La demande de modification doit informer sur :

- Le domaine affecté par la demande
- La description de la demande avec sa justification et sa nature (description de la situation présente/ situation future)

Chaque Change control doit être traçable et donc de ce fait doit être numéroté.

5.2. Evaluation de la demande par le Comité de maîtrise des changements

Le comité se compose de personnes responsables des différents départements impliqués (AQ, AR, CQ etc.). Chaque membre du comité doit évaluer les impacts du changement selon son domaine de compétence et ensuite approuver ou non la mise en œuvre de celui-ci.

En parallèle, le comité doit évaluer le risque de chaque demande de modification, et chaque membre doit identifier les actions à réaliser pour la mise en œuvre du changement, en fonction de son domaine de compétence, le cas échéant.

L'AQ évalue l'impact du changement proposé sur la qualité du produit en termes de niveau de risque pour :

- La sécurité du produit
- La pureté/ intégrité/ stabilité du produit
- L'efficacité du produit
- La conformité du système d'AQ

Elle doit prendre en compte les impacts suivants :

- Environnemental
- Réglementaire
- Documentaire
- Formation du personnel
- Qualification (équipements, procédés etc.)
- Validation (équipements, procédés, nettoyage etc.)

5.3. Elaboration du plan d'action

Le demandeur et les différents acteurs impliqués dans la modification élaborent un plan d'action en prenant en compte les différents impacts. Les acteurs impliqués précisent les actions qu'ils ont à réaliser, ainsi que les délais pour ces réalisations, le cas échéant.

5.4. Mise en œuvre et suivi du plan d'action ainsi que liste des documents modifiés et/ou créés

5.5. Revue et approbation finale

5.6. Clôture et archivage de la demande

6. Systèmes informatisés

Les systèmes informatisés deviennent de plus en plus performants, permettant de contribuer à la maîtrise des modifications. Ces différents systèmes peuvent permettre aujourd'hui de centraliser et automatiser les processus de maîtrise de changements dans l'entreprise :

- Gestion des demandes – numérotation
- Notification aux acteurs impactés avant la réunion
- Sécurisation des flux de revue/ approbation
- Fiabilisation des délais de réalisation (relance automatisée)
- Outil « d'analyse de tendances » automatisés
- Outil « d'édition de rapports » automatisés

Les bénéfices pouvant être tirés sont :

- La réduction de la durée de traitement et amélioration de la visibilité des demandes de modifications ;
- Le respect des délais préétablis ;
- Améliorer la prise de décision, en identifiant facilement les modifications similaires et en optimisant les processus. (41)

CONCLUSION

La connaissance de la réglementation relative à l'ensemble du cycle de vie des produits de santé est fondamentale pour tout industriel travaillant dans une industrie de santé. En effet, il est important de connaître les différents référentiels sur lesquels nous pouvons nous appuyer, la documentation, les méthodologies et les outils que nous pouvons utiliser ; afin de permettre une gestion appropriée de la qualité des produits fabriqués. La connaissance, la bonne application et la maîtrise de ces derniers permettra de mieux anticiper les actions à réaliser et faciliter les prises de décision lors des changements. En fonction du statut du produit (médicament ou DM) et de la nature de la modification : les modalités et les délais de mise en œuvre seront différents ; ceci étant notamment dû aux référentiels qui leur sont applicables et aux instances réglementaires impliquées. (L'ANSM pour le médicament, l'ON pour le DM).

Cependant, la gestion interne de la maîtrise des changements pour les deux types de produits de santé possède une base commune et de nombreux points communs. En effet, chaque industrie fabricant des produits de santé, se doit de documenter et approuver les procédures relatives à la gestion des changements. La maîtrise des changements passe inévitablement par la maîtrise des risques dans les industries de santé ; elle nécessite donc une évaluation d'impact et des risques liés au changement, ainsi que la mise en œuvre d'actions permettant de prévenir les risques et maintenir la qualité des produits fabriqués. Cette évaluation requiert l'implication de différents départements (Assurance Qualité, Contrôle Qualité, Affaires Réglementaires etc.) qui sont affectés de manière directe ou indirecte par un changement. Chaque action à réaliser devra être tracée et tout le personnel impliqué devra être mis au courant ; l'approbation par des personnes autorisées sera nécessaire à chaque étape du processus.

Chaque industrie a l'obligation de rester en permanence conforme aux exigences réglementaires relatives à la maîtrise des changements imposées par les instances réglementaires. L'évolution constante de la réglementation soumet chaque industriel à une veille quotidienne quant aux évolutions sur la maîtrise des changements. Si une évolution de la réglementation est avérée, une révision des processus déjà mis en place devra être effectuée. Elle sera à adapter en fonction de chaque entreprise pour être pleinement efficace et performante.

BIBLIOGRAPHIE

1. MINISTÈRE DE LA SANTÉ. Code de la santé publique - Article L5111-1 [Internet]. Code de la santé publique ». Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689867

2. MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. Le médicament [Internet]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2016 [cité 1 déc 2016]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-bon-usage-des-medicaments/article/qu-est-ce-qu-un-medicament

3. MINISTÈRE DE LA SANTÉ. Code de la santé publique - Article L5211-1 [Internet]. Code de la santé publique ». Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006690281

4. MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. Les dispositifs médicaux [Internet]. Ministère des Affaires sociales et de la Santé. 2016 [cité 10 janv 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/autres-produits-de-sante/article/les-dispositifs-medicaux

5. LNE/G-MED. Le marquage CE des dispositifs médicaux - Guide [Internet]. 2013 [cité 1 mars 2017]. Disponible sur: http://www.materiatech-carma.net/module/upload/phpeL1GeJ.pdf

6. COULON M. Stratégies d'enregistrement des produits de santé : une interface médicament-dispositif médical [Internet]. 2012 [cité 12 déc 2016]. Disponible sur: http://aurore.unilim.fr/theses/nxfile/default/15ee8d3b-4ccc-4969-95cf-95940514db7d/blobholder:0/P20123346.pdf

7. DIRECTION DE L' INFORMATION LÉGALE ET ADMINISTRATIVE. Qu'est-ce qu'une directive ? - Quels sont les différents textes juridiques communautaires ? Découverte des institutions - Repères - vie-publique.fr [Internet]. 2013 [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/union-europeenne/action/textes-juridiques/qu-est-ce-qu-directive.html

8. DIRECTION DE L' INFORMATION LÉGALE ET ADMINISTRATIVE. Qu'est-ce qu'un règlement ? - Quels sont les différents textes juridiques communautaires ? Découverte des institutions - Repères - vie-publique.fr [Internet]. 2013 [cité 12 févr 2017]. Disponible sur: http://www.vie-publique.fr/decouverte-institutions/union-europeenne/action/textes-juridiques/qu-est-ce-qu-reglement.html

9. LEEM. Cadre réglementaire | LEEM - Les entreprises du médicament [Internet]. 2016 [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: http://www.leem.org/article/cadre-reglementaire-0

10. LEEM - Les entreprises du médicament. Les grandes étapes de la vie d'un médicament [Internet]. [cité 12 déc 2016]. Disponible sur: http://www.leem.org/content/les-grandes-tapes-de-fabrication-dun-m-dicament

11. LEEM - Les entreprises du médicament. Connaître le médicament [Internet]. [cité 20 févr 2017]. Disponible sur: http://www.leem.org/rubrique/202458

12. LEEM - Les entreprises du médicament. La recherche et le développement [Internet]. [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: http://www.leem.org/sites/default/files/PDF%2018.pdf

13. LEEM - Les entreprises du médicament. Le développement préclinique ou la première évaluation [Internet]. [cité 15 févr 2017]. Disponible sur: http://www.leem.org/article/developpement-preclinique-premiere-evaluation-0

14. EUROPEAN COMMISSION. EudraLex - Volume 10 Clinical trials guidelines - Public Health [Internet]. Public Health. 2006 [cité 22 févr 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-10_en

15. LEEM. L'innovation thérapeutique, un processus long et coûteux | LEEM - Les entreprises du médicament [Internet]. 2011 [cité 15 déc 2016]. Disponible sur: http://www.leem.org/article/l-innovation-therapeutique-un-processus-long-couteux-0

16. INSERM. Essai clinique [Internet]. [cité 17 déc 2016]. Disponible sur: http://www.inserm.fr/dossiers-d-information/essai-clinique

17. LES CAHIERS DE L'ORDRE NATIONAL DES PHARMACIENS. La qualité de la chaîne du médicament [Internet]. 2013 [cité 25 avr 2017]. Disponible sur: http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/122408/639818/version/5/file/Cahier_th%C3%A9matique4-Qualite_de_la_chaine_du_medicament-Octobre2013.pdf

18. CSP - Article L5121-8. Code de la santé publique.

19. ICH Official web site : ICH [Internet]. [cité 23 janv 2017]. Disponible sur: http://www.ich.org/home.html

20. MINISTÈRE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTÉ. Bonnes Pratiques de Fabrication (BO n° 2015/12bis) [Internet]. 2015 [cité 22 mars 2017]. Disponible sur: http://social-sante.gouv.fr/fichiers/bos/2015/sts_20150012_0001_p000.pdf

21. ROCHE Y. Les nouveaux concepts de gestion de la qualité pharmaceutique ICH Q8, Q9 et Q10 - ROCHE_Yves_2011.03.02.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2017]. Disponible sur: http://www.acadpharm.org/dos_public/ROCHE_Yves_2011.03.02.pdf

22. ICH. ICH Q9 - Gestion des Risques Qualité - Guideline [Internet]. 2005 [cité 28 mars 2017]. Disponible sur: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Quality/Q9/Step4/Q9_Guideline.pdf

23. SOTTIEZ J-P. Gestion des risques - Formation. 2016.

24. BACHON J. ICH Q9 - Quality Risk Management [Internet]. 2006 [cité 5 avr 2017]. Disponible sur: http://adn.fr/uploads/media/ICH_Q9.pdf

25. ICH. ICH Q10 - Système Qualité Pharmaceutique - Guideline [Internet]. 2013 [cité 15 avr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/content/download/48614/625128/version/1/file/ICH-Q10_Mai2013.pdf

26. CRITT Santé Bretagne. Guide du marquage CE [Internet]. [cité 2 mars 2017]. Disponible sur: http://www.id2sante.fr/vars/fichiers/Guide%20marquage_CE.pdf

27. CONSEIL EUROPÉEN. Directive 93/42/CEE du Conseil du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux [Internet]. 2007 [cité 2 févr 2017]. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:fr:PDF

28. PARLEMENT ETCONSEIL 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]. 2017 [cité 10 mai 2017]. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR

29. DECAUDIN B, THIVEAUD D, JEGOU C, COUSIN P. Le Marquage CE des dispositifs médicaux [Internet]. 2014 [cité 1 mars 2017]. Disponible sur: http://pharmacie.univ-lille2.fr/coursenligne/marquagece/co/module_MarquageCE.html

30. PARLEMENT ET CONSEIL EUROPÉEN. Directive 98/34/CE du Parlement Européen et du Conseil du 22 juin 1998 prévoyant une procédure d'information dans le domaine des normes et réglementations techniques et des règles relatives aux services de la société de l'information (Journal Officiel L 204 du 21.7.1998, p. 37) [Internet]. [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1998L0034:20070101:fr:PDF

31. ISO - International Organization for Standardization. Organisation Internationale de Normalisation [Internet]. [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: https://www.iso.org/fr/home.html

32. AFNOR - Association Française de Normalisation. AFNOR solutions – Les services du groupe en France et à l'international [Internet]. [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: http://www.afnor.org/

33. RIVAS L. La réglementation européenne des dispositifs médicaux : présentation, limites et perspectives d'évolution. 2014.

34. NBOG - Notified Body Operations Group. NBOG - Start [Internet]. [cité 14 mars 2017]. Disponible sur: http://www.nbog.eu/

35. EUROPEAN COMMISSION. European Commission [Internet]. [cité 8 mars 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/

36. SNITEM. Gestion des risques des dispositifs médicaux - Guide pratique. 2014.

37. AFNOR. Dispositifs médicaux - Systèmes de Management de la qualité -Norme ISO 13485. 2016.

38. CONSEIL EUROPEEN. Nouveau réglement [Internet]. Disponible sur: http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-10728-2016-INIT/fr/pdf

39. RENARD P. Revue de détail des nouveautés de la future réglementation [Internet]. DeviceMed.fr. 2016 [cité 1 mars 2017]. Disponible sur: https://www.devicemed.fr/dossiers/reglementation/revue-de-detail-des-nouveautes-de-la-future-reglementation/7844

40. EL HAIMER S. La maitrise des changements dans un site de production pharmaceutique [Internet]. 2008 [cité 27 févr 2017]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2008_EL_HAIMER_SIHAM.pdf

41. SOTTIEZ J-P. Le Change Control : maitrise et gestion interne des modifications - Formation. 2016.

42. LNE/G-MED. Guide pour l'interprétation des modifications substantielles dans le cadre d'un examen CE de type et de conception. 2015.

43. ANSM. Mise en oeuvre du Réglement (UE) N° 712/2012 Modifications d'AMM [Internet]. 2014 [cité 30 avr 2017]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/bf112c2db0b8002bfdf60d163e739541.pdf

44. COMMISSION EUROPEENNE. Lignes directrices relatives aux caractéristiques des différentes catégories de modifications [...]. [Internet]. 2013 [cité 25 avr 2017]. Disponible sur: http://ec.europa.eu/health//sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c_2013_2008/c_2013_2008_pdf/c_2013_2804_fr.pdf

45. NBOG. NBOG_BPG_2014_3. [Internet]. 2014 [cité 15 mars 2017]. Disponible sur: http://www.doks.nbog.eu/Doks/NBOG_BPG_2014_3.pdf

46. SCHUMACHER A. Suivi et amélioration du système de gestion des modifications (change control) : exemple d'un laboratoire pharmaceutique à façon [Internet]. 2010 [cité 6 avr 2017]. Disponible sur: http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2010_SCHUMACHER_AURELIE.pdf

Annexe 1

Structure du Module 1 du CTD (Administratif)

Section	*Contenu*
1.0	**Lettre de couverture**
1.1	**Table des matières**
1.2	**Formulaire de demande**
1.3	**Information produit**
1.3.1	Résumés des caractéristiques du produit, étiquetage et notice
1.3.2	Maquettes
1.3.3	Echantillons
1.3.4	Résumé des caractéristiques du produit déjà approuvé dans les Etats membres
1.4	**Informations concernant les experts**
1.4.1	Qualité
1.4.2	Non-clinique
1.4.3	Clinique
1.5	**Exigences spécifiques pour certains types de demande**
1.6	Evaluation du risque pour l'environnement
1.6.1	Organisme non génétiquement modifié
1.6.2	Organisme génétiquement modifié
1.7	**Informations relatives à l'exclusivité commerciale du médicament orphelin**
1.7.1	Similarité
1.7.2	Exclusivité commerciale
1.8	**Informations relatives à la pharmacovigilance**
1.8.1	Système de pharmacovigilance
1.8.2	Plan de gestion de risque
1.9	**Informations relatives aux essais cliniques**
	Réponses aux questions
	Données additionnelles

Annexe 2

Structure du Module 2 du CTD (Résumés du CTD)

Module	*Contenu*
2.1	**Table des matières (Module 2, 3 ,4 et 5)**
2.2	**Introduction**
2.3	**Résumé global de la qualité**
2.4	**Aperçu non-clinique**
2.5	**Aperçu clinique**
2.6	**Résumé non-clinque**
2.6.1	Résumé écrit de pharmacologie
2.6.2	Tableau récapitulatif de pharmacologie
2.6.3	Résumé écrit de pharmacocinétique
2.6.4	Tableau récapitulatif de pharmacocinétique
2.6.5	Résumé écrit de toxicologie
2.6.6	Tableau récapitulatif de toxicologie
2.7	**Résumé clinique**
2.7.1	Résumé des études biopharmaceutiques et méthodes analytiques associées
2.7.2	Résumé des études de pharmacologie clinique
2.7.3	Résumé de l’efficacité clinique
2.7.4	Résumé de la sécurité clinique
2.7.5	Résumé des différentes études

Annexe 3

Structure du Module 3 du CTD (Qualité)

Module	*Contenu*
3.1	**TABLE DES MATIERES DU MODULE 3**
3.2	**CORPS DE DONNEES**
3.2.S	**SUBSTANCE ACTIVE**
3.2.S.1	**Informations générales**
3.2.S.1.1	Nomenclature
3.2.S.1.2	Structure
3.2.S.1.3	Propriétés générales
3.2.S.2	**Fabrication**
3.2.S.2.1	Fabricant(s)
3.2.S.2.2	Description du procédé de fabrication et des procédés de contrôle
3.2.S.2.3	Contrôle des matières premières
3.2.S.2.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires
3.2.S.2.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2.S.2.6	Développement du procédé de fabrication
3.2.S.3	**Caractérisation**
3.2.S.3.1	Elucidation de la structure et autres caractéristiques
3.2.S.3.2	Impuretés
3.2. S.4	**Contrôle de la substance active**
3.2.S.4.1	Spécification
3.2.S.4.2	Procédure analytiques
3.2.S.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.S.4.4	Analyse de lots
3.2.S.4.5	Justification de la spécification
3.2.S.5	**Normes ou documents de référence**
3.2.S.6	**Système de fermeture du conditionnement**
3.2.S.7	**Stabilité**
3.2.P	**PRODUIT FINI**
3.2.P.1	**Description et composition du produit fini**
3.2.P.2	**Développement pharmaceutique**
3.2.P.3	**Fabrication**

3.2.P.3.1	Fabricant(s)
3.2.P.3.2	Composition
3.2.P.3.3	Description du procédé de fabrication et des contrôles des opérations
3.2.P.3.4	Contrôle des étapes critiques et intermédiaires
3.2.P.3.5	Validation et/ou évaluation de procédé
3.2. P.4	**Contrôle des excipients**
3.2.P.4.1	Spécifications
3.2.P.4.2	Procédure analytiques
3.2.P.4.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.4.4	Justification des spécifications
3.2.P.4.5	Excipients d'origine humaine ou animale
3.2.P.4.6	Excipients nouveaux
3.2.P.5	**Contrôle du produit fini**
3.2.P.5.1	Spécification
3.2.P.5.2	Procédure analytiques
3.2.P.5.3	Validation des procédures analytiques
3.2.P.5.4	Analyse de lots
3.2.P.5.5	Caractérisation des impuretés
3.2.P.5.6	Justification des spécifications
3.2.P.6	**Normes ou documents de référence**
3.2.P.7	**Système de fermeture du conditionnement**
3.2.P.8	**Stabilité**
3.2.A	ANNEXES
3.2.A.1	Installations et équipements
3.2.A.2	Evaluation des agents adventices au regard de la sécurité
3.2.A.3	Excipients
3.2.R	INFORMATIONS REGIONALES
3.3	REFERENCES BIBLIOPGRAPHIQUES

Annexe 4

Structure du Module 4 du CTD (Non-clinique)

Module	*Contenu*
4.1	**TABLE DES MATIERES DU MODULE 4**
4.2	**RAPPORTS D'ETUDES**
4.2.1	**PHARMACOLOGIE**
4.2.1.1	Pharmacodynamie primaire
4.2.1.2	Pharmacodynamie secondaire
4.2.1.3	Pharmacologie de sécurité
4.2.1.4	Interactions pharmacodynamiques
4.2.2	**PHARMACOCINETIQUE**
4.2.2.1	Méthodes analytiques et rapports de validation
4.2.2.2	Absorption
4.2.2.3	Distribution
4.2.2.4	Métabolisme
4.2.2.5	Excrétion
4.2.2.6	Interactions pharmacocinétiques
4.2.2.7	Autres études pharmacocinétiques
4.2.3	**TOXICITE**
4.2.3.1	Toxicité par administration simple
4.2.3.2	Toxicité par administration réitérée
4.2.3.3	Génotoxicité
4.2.3.4	Carcinogénicité
4.2.3.5	Toxicité sur la reproduction et le développement
4.2.3.6	Tolérance locale
4.2.3.7	Autres études de toxicité
4.3	**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

Annexe 5

Structure du Module 5 du CTD (Clinique)

Module	*Contenu*
5.1	**TABLE DES MATIERES DU MODULE 5**
5.2	**LISTE DE TOUTES LES ETUDES CLINIQUES SOUS FORME DE TABLEAU**
5.3	**RAPPORTS D'ETUDES CLINIQUES**
5.3.1	Rapports d'études biopharmaceutiques
5.3.2	Rapports d'études en matière de pharmacocinétique utilisant des biomatériaux humains
5.3.3	Rapports d'études pharmacocinétiques humaines
5.3.4	Rapports d'études pharmacodynamiques humaines
5.3.5	Rapports d'études d'efficacité et de sécurité
5.3.6	Rapport d'expérience post-marché
5.3.7	Formulaire de déclaration de cas et liste des patients, le cas échéant
5.4	**REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.