

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2021

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 02, juillet, 2021 à POITIERS
par Mademoiselle VEYRIERAS Lise
née le 24/12/1996

Règlement (UE) 2017/745 :
Mise en place et impacts pour les fabricants de dispositifs médicaux

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des Universités en Toxicologie

Membres : Monsieur SAID OMAR Rayan, Docteur en Pharmacie

Directrice de thèse : Madame IMBERT Christine, Professeur des Universités en Parasitologie

Université de POITIERS
Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2021

Thèse n°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement
le 02, juillet, 2021 à POITIERS
par Mademoiselle VEYRIERAS Lise
née le 24/12/1996

Règlement (UE) 2017/745 :
Mise en place et impacts pour les fabricants de dispositifs médicaux

Composition du jury :

Président : Monsieur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des Universités en Toxicologie

Membres : Monsieur SAID OMAR Rayan, Docteur en Pharmacie

Directrice de thèse : Madame IMBERT Christine, Professeur des Universités en Parasitologie



PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, PU, chimie thérapeutique
- COUET William, PU-PH, pharmacie clinique
- DUPUIS Antoine, PU-PH, pharmacie clinique
- FAUCONNEAU Bernard, PU, toxicologie
- GUILLARD Jérôme, PU, pharmacochimie
- IMBERT Christine, PU, parasitologie
- MARCHAND Sandrine, PU-PH, pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, PU, galénique
- PAGE Guylène, PU, biologie cellulaire
- RABOUAN Sylvie, PU, chimie physique, chimie analytique
- RAGOT Stéphanie, PU-PH, santé publique
- SARROUILHE Denis, PU, physiologie
- SEGUIN François, PU, biophysique, biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, MCU-PH, immunologie-hématologie
- BARRIER Laurence, MCU, biochimie
- BODET Charles, MCU, bactériologie (HDR)
- BON Delphine, MCU, biophysique
- BRILLAULT Julien, MCU, pharmacocinétique, biopharmacie
- BUYCK Julien, MCU, microbiologie,
- CHARVET Caroline, MCU, physiologie
- CHAUZY Alexia, MCU, pharmacologie fondamentale et thérapeutique
- DEBORDE-DELAGE Marie, MCU, sciences physico-chimiques
- DELAGE Jacques, MCU, biomathématiques, biophysique
- FAVOT-LAFORGE Laure, MCU, biologie cellulaire et moléculaire (HDR)

- GIRARDOT Marion, MCU, biologie végétale et pharmacognosie
- GREGOIRE Nicolas, MCU, pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, MCU, pharmacie galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, MCU, toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile, MCU, pharmacochimie
- PAIN Stéphanie, MCU, toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, MCU, biochimie
- THEVENOT Sarah, MCU-PH, hygiène et santé publique
- TEWES Frédéric, MCU, chimie et pharmacochimie
- THOREAU Vincent, MCU, biologie cellulaire
- WAHL Anne, MCU, chimie analytique

Maîtres de Conférences Associés - officine

- DELOFFRE Clément, pharmacien
- ELIOT Guillaume, pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, pharmacien

A.T.E.R. (attaché temporaire d'enseignement et de recherche)

- MIANTEZILA BASILUA Joe, épidémiologie et santé publique

Enseignants d'anglais

- DEBAIL Didier

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je tiens à remercier ma Directrice de thèse, Madame Christine Imbert, pour m'avoir fait confiance et avoir accepté de m'accompagner dans la rédaction de ce manuscrit. Je vous remercie pour le temps que vous avez consacré à ce projet et pour les précieux conseils que vous m'avez donnés.

Je remercie Monsieur Bernard Fauconneau, pour me faire l'honneur de présider la soutenance de cette thèse.

Je remercie également mon ami Rayan Said Omar, pour avoir accepté de faire partie du jury de la soutenance de cette thèse.

Je tiens à remercier particulièrement mes parents, pour le soutien sans faille qu'ils m'apportent depuis toujours et pour toute la confiance qu'ils m'ont accordée dans les projets que j'ai entrepris. Sans vous, je n'aurais pas accompli toutes ces choses.

Je remercie mes grands-parents, pour leur affection et leur soutien tout au long de ces années d'études. Merci pour tous ces moments magiques passés ensemble que je n'oublierai jamais.

Je remercie mes amis de Poitiers, et plus particulièrement Noémie, Louise, Paul et Hamza, pour avoir rendu ces années d'études, pourtant parfois difficiles, pleines de merveilleux moments.

Je remercie également toutes les personnes avec qui j'ai passé une extraordinaire année au sein de l'AEPP et grâce à qui j'ai pu découvrir un autre aspect des études de pharmacie.

Je remercie mes collègues des entreprises HPI et Charles PERY, pour m'avoir ouvert les portes du monde des dispositifs médicaux et pour m'avoir aidée à faire mes premiers pas dans ce secteur qui était nouveau pour moi.

Mes derniers remerciements vont à Adrien, pour son amour et son soutien inconditionnels au cours de ces trois dernières années, dans les bons moments comme dans les moments difficiles.

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	4
LISTE DES FIGURES	5
LISTE DES TABLEAUX	6
INTRODUCTION.....	7
PREMIÈRE PARTIE : LES DISPOSITIFS MÉDICAUX EN FRANCE ET DANS L'UNION EUROPÉENNE.....	9
Chapitre 1 : Définition et classification des dispositifs médicaux	9
Chapitre 2 : Panorama du secteur des dispositifs médicaux [2].....	11
Chapitre 3 : Cycle de vie d'un dispositif médical et marquage CE	12
DEUXIÈME PARTIE : ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET IMPACT DU NOUVEAU RÈGLEMENT.....	14
Chapitre 1 : De la Directive 93/42/CEE au nouveau Règlement (UE) 2017/745	14
Section 1 : Pourquoi un nouveau règlement ?.....	14
Section 2 : Les principaux changements apportés par la nouvelle réglementation.....	15
Chapitre 2 : Mise en place du nouveau règlement	20
Section 1 : Les dates clés de la mise en place du nouveau règlement.....	20
Section 2 : Période de transition et dispositions transitoires	21
Chapitre 3 : Les acteurs de la nouvelle réglementation.....	23
Chapitre 4 : Impact du Règlement (UE) 2017/745 pour les fabricants de dispositifs médicaux	28

TROISIÈME PARTIE : STRATEGIE DE MISE EN PLACE DU RÈGLEMENT (UE) 2017/745.....	31
Chapitre 1 : Pourquoi établir une stratégie de transition	31
Chapitre 2 : Pré-évaluation.....	32
Chapitre 3 : Analyse des écarts et définition des actions	33
Chapitre 4 : Mise à niveau du Système de Management de la Qualité	34
Chapitre 5 : Analyse des portefeuilles produits	34
Chapitre 6 : Mise en place du plan d'action	35
Chapitre 7 : Mise en application du plan d'action	38
Chapitre 8 : Planification du suivi continu	38
QUATRIÈME PARTIE : MISE À JOUR DE LA DOCUMENTATION TECHNIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX	39
Chapitre 1 : La documentation technique des dispositifs médicaux	39
Chapitre 2 : Structure globale de la Documentation Technique selon le Règlement (UE) 2017/745.....	40
Chapitre 3 : Mise à jour de la documentation technique.....	43
Section 1 : Mise en conformité de la documentation technique existante avec le règlement	43
Section 2 : Documentation relative à l'évaluation clinique et à la surveillance après commercialisation	44
Section 3 : Nouvelles informations devant être fournies par le fabricant	49
CINQUIÈME PARTIE : MISE À NIVEAU DU SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ SELON L'ISO 13485:2016	50

Chapitre 1 : La norme ISO 13485 et son évolution.....	50
Section 1 : Généralités sur la norme ISO 13485	50
Section 2 : Evolutions de la norme ISO 13485 [19]	52
Chapitre 2 : Composition et approche de la norme ISO 13485	53
Section 1 : Contenu de la norme ISO 13485	53
Section 2 : Approche de la norme ISO 13485.....	54
Chapitre 3 : Nouvelles exigences de l'ISO 13485:2016	57
Chapitre 4 : Système documentaire de l'entreprise.....	58
Chapitre 5 : Mise à jour du Manuel Qualité.....	60
Chapitre 7 : Mise à jour des procédures	62
Section 1 : Mise en place et structure d'une procédure.....	62
Section 2 : Nouvelles procédures exigées par la norme ISO 13485:2016	65
Section 3 : Procédures liées aux exigences du Règlement (UE) 2017/745.....	69
CONCLUSION	70
BIBLIOGRAPHIE	72
RESUME.....	76

LISTE DES ABREVIATIONS

AC	Autorité Compétente
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
CA	Chiffre d'Affaires
CAPA	Actions Correctives et Actions Préventives
CEN	Comité Européen de Normalisation
DM	Dispositif Médical
DMDIV	Dispositif Médical de Diagnostic <i>In Vitro</i>
DMIA	Dispositif Médical Implantable Actif
DT	Documentation Technique
EN	Norme Européenne
GCDM	Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux
Eudamed	European database on medical devices
IMDRF	International Medical Device Regulators Forum
ISO	Organisation Internationale de Normalisation
IUD	Identifiant Unique des Dispositifs
JOUE	Journal Officiel de l'Union Européenne
MQ	Manuel Qualité
ON	Organisme Notifié
PDCA	Planifier, Réaliser, Vérifier, Agir
PIP	Poly Implant Prothèse
PME	Petite et Moyenne Entreprise
PSUR	Rapport Périodique Actualisé de Sécurité
RAPS	Regulatory Affairs Professionals Society
RCSPC	Résumé des Caractéristiques de Sécurité et de Performances Cliniques
SAC	Surveillance Après Commercialisation
SCAC	Suivi Clinique Après Commercialisation
SMQ	Système de Management de la Qualité
UE	Union Européenne

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Etapes du marquage CE d'un dispositif médical.....	12
Figure 2 : Dates clés de la mise en place du nouveau règlement	20
Figure 3 : Les étapes clés de la stratégie de transition vers le Règlement (UE) 2017/745	32
Figure 4 : Extrait d'un modèle de feuille de route de transition vers le nouveau règlement pour un fabricant de dispositifs médicaux	37
Figure 5 : Liens entre l'évaluation clinique et la documentation relative à la surveillance après commercialisation	44
Figure 6 : Roue de Deming	51
Figure 7 : Exemple de cartographie des processus.....	55
Figure 8 : Pyramide documentaire	59
Figure 9 : Cycle de vie d'une procédure	62

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Procédures d'évaluation de la conformité selon le Règlement (UE) 2017/745 en fonction de la classe du dispositif médical	17
Tableau 2 : Contenu de la documentation technique selon le Règlement (UE) 2017/745.....	41
Tableau 3 : Contenu de la documentation technique relative à la Surveillance Après Commercialisation selon le Règlement (UE) 2017/745 et la classe de risque du dispositif médical	42
Tableau 4 : Synthèse sur le rapport de surveillance après commercialisation et le rapport périodique actualisé de sécurité.....	48
Tableau 5 : Liste des documents qualité	60

INTRODUCTION

Le secteur des dispositifs médicaux présente des particularités, il est marqué par une forte innovation et une large diversité de produits.

Depuis 1993, le cadre réglementaire de ces produits était assuré par la Directive 93/42/CEE. Seulement en 2017, le secteur a été chamboulé par l'entrée en vigueur du nouveau Règlement (UE) 2017/745, visant à unifier l'ensemble des acteurs du dispositif médical sous une seule et même réglementation, plus complète et prenant compte du contexte technologique innovant actuel.

Ce nouveau règlement, qui entre en application le 26 mai 2021, introduit de nombreuses exigences plus strictes pour la mise sur le marché des dispositifs médicaux et a donc un fort impact sur tous les acteurs du dispositif médical, et en particulier les fabricants.

En effet, la compréhension et la mise en place des nouvelles exigences réglementaires demande des efforts considérables pour les petites ou moyennes entreprises fabriquant des dispositifs médicaux, représentant la grande majorité du secteur.

J'ai choisi de traiter ce sujet car il s'agit d'un évènement majeur du secteur des dispositifs médicaux, auquel j'ai pu directement contribuer au cours de mon année d'alternance au sein d'une petite entreprise fabriquant des implants pour le rachis.

Cette thèse comporte cinq parties. Dans un premier temps, j'aborderai de façon générale les dispositifs médicaux en France et dans l'Union Européenne, notamment la définition et la classification des dispositifs médicaux, le panorama du secteur et le cycle de vie d'un dispositif médical.

La partie suivante portera sur l'environnement réglementaire des dispositifs médicaux. Les principaux changements apportés par le Règlement (UE) 2017/745, les dates clés de sa mise en place, les acteurs de cette nouvelle réglementation et les impacts sur les fabricants de dispositifs médicaux seront traités dans cette partie.

La troisième partie détaillera les différentes étapes d'une stratégie de transition de la directive au règlement pour les fabricants de dispositifs médicaux.

Ensuite, j'ai ensuite choisi de développer la mise à jour de la documentation technique des dispositifs médicaux et la mise à niveau du système de management de la qualité des fabricants, qui feront l'objet des deux dernières parties de cette thèse.

Enfin, la dernière partie sera consacrée à la mise à niveau du système de management de la qualité de l'entreprise.

PREMIÈRE PARTIE : LES DISPOSITIFS MÉDICAUX EN FRANCE ET DANS L'UNION EUROPÉENNE

Chapitre 1 : Définition et classification des dispositifs médicaux

Selon l'article 2 du Règlement (UE) 2017/745 [1], un dispositif médical (DM) est défini comme « tout instrument, appareil, équipement, logiciel, implant, réactif, matière ou autre article, destiné par le fabricant à être utilisé, seul ou en association, chez l'Homme pour l'une ou plusieurs des fins médicales précises suivantes :

— diagnostic, prévention, contrôle, prédiction, pronostic, traitement ou atténuation d'une maladie,

— diagnostic, contrôle, traitement, atténuation d'une blessure ou d'un handicap ou compensation de ceux-ci,

— investigation, remplacement ou modification d'une structure ou fonction anatomique ou d'un processus ou état physiologique ou pathologique,

— communication d'informations au moyen d'un examen *in vitro* d'échantillons provenant du corps humain, y compris les dons d'organes, de sang et de tissus,

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

Cette définition recouvre une très large variété de produits, caractérisée par une grande hétérogénéité de dispositifs, allant des consommables comme les pansements ou les seringues, aux prothèses implantables, en passant par les dispositifs d'imagerie et certains logiciels.

Mais même si tous ces produits sont très différents du fait de leurs caractéristiques, leurs dimensions ou leur destination, ils répondent tous aux mêmes objectifs : traiter, diagnostiquer, suivre une maladie ou encore compenser un handicap.

Les dispositifs médicaux sont répartis en quatre classes : I, IIa, IIb et III, en fonction de leur niveau de risque. La classification d'un dispositif médical est de la responsabilité du fabricant, selon la finalité médicale revendiquée du dispositif.

Les règles à suivre pour déterminer la classe du dispositif médical sont décrites dans l'Annexe VIII du Règlement (UE) 2017/745 [1] et prennent notamment en compte la durée d'utilisation, le caractère invasif ou non et le type d'invasivité, la possibilité ou non de réutilisation, la visée thérapeutique ou diagnostique et la partie du corps concernée par le dispositif.

La classe I regroupe les dispositifs à faible degré de risque, comme les compresses, les béquilles ou les lunettes, pour en citer quelques-uns.

Il est important de noter que la classe I comporte trois sous-classes spécifiques pour lesquelles l'intervention d'un organisme notifié (ON) est requise pour leur certification :

- La classe Is, qui désigne les dispositifs médicaux distribués à l'état stérile ;
- La classe Im, pour les dispositifs ayant une fonction de mesurage ;
- Et la classe Ir, regroupant les dispositifs réutilisables, donc renettoyés (les instruments chirurgicaux réutilisables par exemple).

Les autres dispositifs de classe I n'appartenant pas aux trois sous-classes ci-dessus sont auto-certifiés par le fabricant.

Les dispositifs de classes IIa, IIb et III nécessitent quant à eux obligatoirement l'intervention d'un ON pour leur mise sur le marché.

La classe IIa rassemble les dispositifs à degré moyen de risque comme les lentilles de contact, les couronnes dentaires ou les seringues.

La classe IIb regroupe les dispositifs médicaux comportant un potentiel élevé de risque. Les préservatifs et certains dispositifs implantables comme les plaques et les vis font partie de cette classe de risque.

La classe III, qui est la classe au niveau de risque le plus élevé, rassemble les dispositifs représentant un potentiel très sérieux de risque, parmi lesquels les pacemakers et les implants mammaires.

Toutes les classes de dispositifs ne se verront pas appliquer les mêmes exigences réglementaires. En effet, plus le niveau de risque du dispositif est élevé et plus les exigences sont accrues pour le fabricant.

Chapitre 2 : Panorama du secteur des dispositifs médicaux [2]

Le secteur des DM est un secteur vaste et innovant marqué par une très forte prédominance de petites ou moyennes entreprises (93% de PME en 2019).

Ce tissu industriel s'explique par le fait que les entreprises sont spécialisées autour de marchés dits « de niche », c'est-à-dire avec des séries de fabrication réduites répondant à de petites populations cibles de patients ayant des besoins extrêmement précis (que ce soit sur les plans thérapeutique, morphologique ou ergonomique), entraînant par conséquent un nombre de référencements par produit particulièrement élevé.

En 2019, le secteur dénombrait 1502 entreprises dont 91% de fabricants exclusifs de DM, un nombre en augmentation puisqu'en 2017 on comptait 1434 entreprises sur le territoire français. En effet, durant ces deux années, 201 entreprises ont été créées et 133 entreprises ont quitté le marché à la suite de rachats/fusions, repositionnements ou cessations d'activité.

Les entreprises du DM sont implantées sur tout le territoire français, avec cependant une plus forte concentration dans les régions Ile-de-France (plus de 30% des entreprises du territoire français) et Auvergne-Rhône-Alpes (de 10 à 30%).

D'un point de vue économique, la filière des DM génère près de 90 000 emplois directs et représente 30 milliards d'euros de chiffre d'affaires (CA) sur le marché français, contre 28 milliards d'euros en 2016.

Le secteur est marqué par une forte internationalisation, le CA à l'export représentant 30% du CA du secteur, soit 9 milliards d'euros, un chiffre en croissance de près de 10%.

Ce secteur est également caractérisé par une forte innovation continue, avec des produits à court cycle de vie. En 2019, 6% du CA était consacré à la recherche et développement et plus de 3750 brevets sont déposés chaque année, notamment du fait de l'essor des technologies numériques.

Cependant, la filière des DM fait également face à des obstacles. Des entretiens qualitatifs menés auprès d'un échantillon représentatif ont permis d'identifier les quatre enjeux majeurs du développement du secteur :

- L'accès au marché ;
- Le financement ;
- L'emploi ;
- Et la nouvelle réglementation.

Chapitre 3 : Cycle de vie d'un dispositif médical et marquage CE

La mise sur le marché d'un DM est un processus long et coûteux, conditionné par le marquage CE traduisant la conformité du dispositif aux exigences réglementaires applicables et permettant la libre circulation du dispositif sur le marché européen (**Figure 1**).

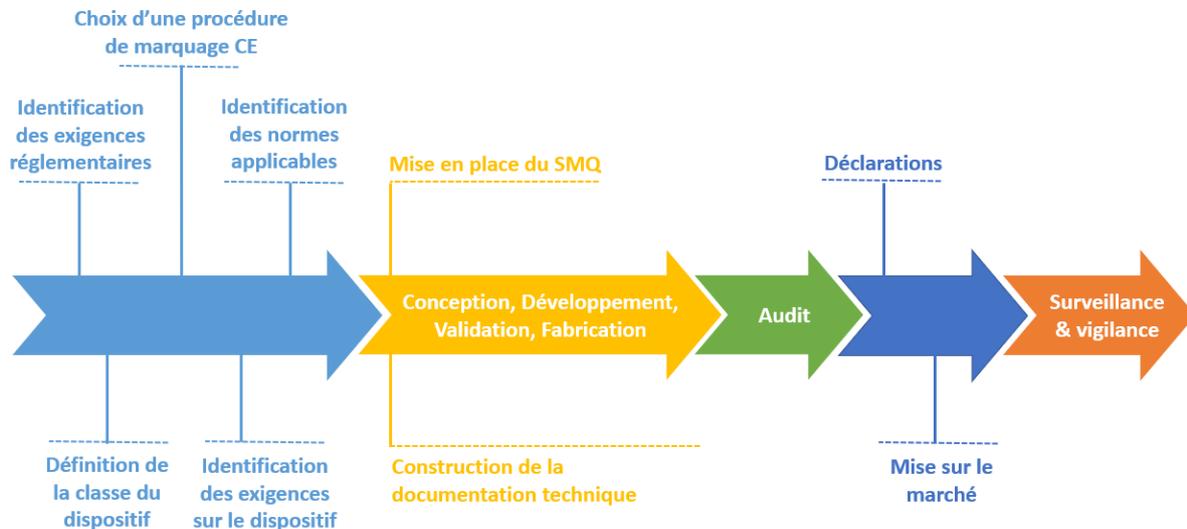


Figure 1 : Etapes du marquage CE d'un dispositif médical

La première étape du cycle de vie d'un DM, avant même son développement, repose sur l'identification du statut du produit à l'aide des définitions réglementaires disponibles, ce statut conditionnant la réglementation à laquelle le dispositif devra se conformer.

Cette étape visera également à définir la classe du DM et le choix d'une procédure de marquage CE, les exigences générales en matière de sécurité et de performances applicables au dispositif étant dépendantes de différents critères, dont la destination du dispositif et sa classe de risque.

L'étape suivante concerne la conception et le développement du DM. Celui-ci doit être conçu de façon à ce que son utilisation ne compromette ni l'état clinique des patients, ni la sécurité ou la santé des patients et utilisateurs. Le dispositif doit également être apte à atteindre les performances cliniques revendiquées par le fabricant, et les éventuels risques liés à son utilisation doivent être acceptables au regard des bénéfices apportés au patient.

En parallèle de la conception, du développement et de la vérification du dispositif, ont lieu la construction de la documentation technique (DT), ou dossier de marquage CE, et la mise en place, ou mise à jour suivant le cas, du système de management de la qualité (SMQ).

L'audit de certification, réalisé par un ON choisi par le fabricant, est la dernière étape avant l'obtention du marquage CE et la mise sur le marché européen du dispositif.

Excepté pour les DM de classe I (non stériles, non réutilisables et sans fonction de mesurage) qui font actuellement l'objet d'une auto-certification par le fabricant, le marquage CE est obtenu auprès d'un ON. Ce dernier étudie par le biais d'un audit le dossier de marquage CE (ou DT) présenté par le fabricant et évalue la conformité du DM aux exigences générales en matière de sécurité et de performances définies par la réglementation européenne.

Si l'évaluation conclut à la conformité du dispositif médical, l'ON délivre un certificat de conformité, et le fabricant peut ensuite établir la déclaration de conformité et apposer le marquage de conformité CE sur son dispositif.

Les DM peuvent être mis sur le marché européen uniquement si le marquage CE a été préalablement apposé sous la responsabilité du fabricant (sauf exceptions : les DM destinés à des investigations cliniques et les DM « sur mesure » ne sont pas concernés) et que ce dernier a rédigé la déclaration de conformité.

Des audits de suivi sont ensuite conduits régulièrement chez le fabricant par l'ON, et ainsi le marquage CE fait l'objet d'un renouvellement périodique.

Mais la vie d'un DM ne s'arrête pas à cette étape. Après l'obtention du marquage CE et la mise sur le marché du dispositif, le DM est placé sous la responsabilité du fabricant qui se doit d'assurer certaines activités liées à la surveillance après commercialisation (SAC), afin de permettre l'actualisation des connaissances sur le dispositif, dans un processus proactif et continu.

L'autorité compétente (AC), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), intervient également dans la surveillance et le contrôle du marché et peut être amenée à prendre des mesures sur les DM, pouvant aller jusqu'à leur retrait du marché.

Ce fut récemment le cas des dispositifs médicaux « spray nasal COV-Defense » et « spray nasal Biokami » de la société Pharma&Beauty–Centrepharma, initialement destinés à réduire la charge virale en cas d'infection par le virus SARS-Cov-2.

Cependant, ces sprays nasaux n'étaient pas conformes aux exigences générales de santé et de sécurité et de santé qui leur étaient applicables. En effet, la société n'avait réalisé aucune

investigation clinique, et ne disposait donc pas de données cliniques pertinentes sur ces deux dispositifs. De plus, la performance revendiquée par le fabricant, soit une inactivation du virus SARS-CoV-2 à plus de 99%, n'était pas garantie par les tests *in vitro* réalisés. Le 19 février 2021, ces DM furent donc retirés du marché par l'ANSM [3].

Autre exemple, à la fin de l'année 2018, l'ANSM avait pris la décision de retirer du marché l'intégralité des DM de la société Pan Medical, après avoir découvert que cette société avait distribué en Europe entre 2016 et 2018 des dispositifs sans certificat de conformité valide [4].

DEUXIÈME PARTIE : ENVIRONNEMENT RÉGLEMENTAIRE DES DISPOSITIFS MÉDICAUX ET IMPACT DU NOUVEAU RÈGLEMENT

Chapitre 1 : De la Directive 93/42/CEE au nouveau Règlement (UE) 2017/745

Section 1 : Pourquoi un nouveau règlement ?

Depuis 1993 et jusqu'à récemment, la Directive 93/42/CEE donnait des indications communes concernant la mise sur le marché des dispositifs médicaux. Cette directive était applicable à l'ensemble des États membres de l'Union Européenne (UE) et a été enrichie par d'autres directives pendant presque vingt-cinq années.

Une directive est transposée par les États membres dans leur législation nationale, contrairement à un règlement qui est directement et totalement applicable. L'application de la Directive 93/42/CEE a donc laissé libre cours à l'interprétation de chaque État membre et a ainsi créé des écarts et disparités au sein de l'UE.

De plus, depuis de nombreuses années, le secteur des DM connaissait certains scandales comme l'affaire des prothèses PIP (Poly Implant Prothèse) ou encore les prothèses de hanche à couple de frottement métal-métal. La capacité de la Directive 93/42/CEE à protéger la sécurité des patients a donc été largement remise en cause.

C'est ainsi que le Parlement Européen a voté en avril 2017 le nouveau Règlement (UE) 2017/745, visant à unifier l'ensemble des acteurs du DM sous une seule et même réglementation, plus complète et prenant en compte le contexte technologique innovant actuel.

Ce nouveau règlement renforce considérablement les prérequis nécessaires à l'obtention du marquage CE ainsi que la traçabilité et la transparence des DM au niveau européen. Les exigences sont augmentées concernant la démonstration du rapport bénéfice/risque, notamment en matière d'évaluation clinique, et ce tout au long de la vie du DM. Les ON sont également visés par ce règlement, puisqu'ils font notamment l'objet d'une surveillance renforcée.

Le Règlement (UE) 2017/745 est entré en vigueur après sa publication au Journal Officiel de l'Union Européenne (JOUE) le 5 mai 2017, et sa mise en application était initialement prévue pour le 26 mai 2020. Seulement, le 24 avril 2020, le Conseil européen et le Parlement européen ont approuvé un report de la date d'application du Règlement (UE) 2017/745 d'un an, repoussant ainsi la date d'application du règlement au 26 mai 2021 afin de permettre aux parties prenantes de l'industrie de concentrer leurs efforts et leurs ressources sur la COVID-19.

Il est important de noter que le report de la date d'application n'a pas impacté les périodes de transition. Ces périodes de transition ainsi que les dates clés de la mise en place du nouveau règlement seront détaillées dans un chapitre suivant.

Section 2 : Les principaux changements apportés par la nouvelle réglementation

La nouvelle réglementation, applicable dès mai 2021, induit une augmentation significative des exigences imposées aux fabricants en vue de l'obtention du marquage CE. Les ON doivent s'adapter aux nouvelles exigences et devront donc être notifiés au titre de cette nouvelle réglementation afin de pouvoir certifier les fabricants.

Les directives et le règlement partagent les mêmes exigences réglementaires de base : aucune exigence existante n'a été supprimée, mais le règlement en ajoute de nouvelles. Celui-ci met davantage l'accent sur une approche de la sécurité fondée sur le cycle de vie, s'appuyant sur des données cliniques.

Définitions et champ d'application :

La définition du dispositif médical a été légèrement modifiée et le Règlement (UE) 2017/745 précise plus de définitions de termes que les directives, afin d'assurer une compréhension commune au sein de l'UE.

Le Règlement (UE) 2017/745 introduit également de nouvelles règles de classification des dispositifs et modifie des règles déjà existantes. En effet, le nouveau texte définit 22 règles pour la classification des dispositifs médicaux, contre les 18 règles précédemment établies par la Directive 93/42/CEE. Certains dispositifs se verront reclassifiés dans une classe de risque plus élevée que sous les directives.

Les fabricants devront porter une attention particulière aux règles concernant les dispositifs chirurgicaux invasifs et les dispositifs implantables, les dispositifs actifs, les dispositifs utilisant des tissus et des cellules, les dispositifs incorporant des nanomatériaux et les dispositifs composés de substances.

De plus, le règlement a un champ d'application plus large, celui-ci couvrant explicitement tous les dispositifs de nettoyage, de stérilisation ou de désinfection d'autres dispositifs médicaux, et les dispositifs médicaux à usage unique par exemple.

Le champ d'application est également étendu à des dispositifs sans finalité médicale, mais comportant les mêmes risques que les dispositifs médicaux.

Parmi ces nouveaux produits, listés en Annexe XVI du règlement, se trouvent par exemple les lentilles de contact, les équipements destinés à enlever des tissus adipeux ou encore les produits destinés à effectuer un comblement du visage, comme l'acide hyaluronique.

Ainsi, de nombreux fabricants qui n'étaient jusqu'à aujourd'hui pas concernés par les exigences de la réglementation des dispositifs médicaux, voient attribuer à leurs produits un nouveau statut, et de nouvelles contraintes pour la mise sur le marché de ceux-ci.

Procédures d'évaluation de la conformité :

La procédure d'évaluation de la conformité d'un dispositif pour l'obtention du marquage CE varie en fonction de sa classe de risque et de ses éventuelles spécificités. L'intervention d'un ON est nécessaire pour tous les dispositifs des classes IIa, IIb et III, ainsi que pour certains dispositifs de classe I (les dispositifs stériles, les dispositifs ayant une fonction de mesurage et les dispositifs réutilisables).

Le règlement a apporté des modifications concernant les procédures d'évaluation de la conformité des DM. Les différentes procédures pouvant être suivies, en fonction de la classe de risque du dispositif, sont décrites dans l'article 52 et quatre annexes du règlement :

- L'annexe IX concerne l'évaluation de la conformité sur la base d'un SMQ et de l'évaluation de la DT (Annexes II et III),
- L'Annexe X décrit l'évaluation de la conformité sur la base d'un examen de type. Dans ce cas, l'ON vérifie que le dispositif, sa DT et les processus en place sont conformes aux exigences du règlement, en s'appuyant notamment sur un échantillon représentatif de la production.
- L'Annexe XI détaille la procédure d'évaluation de la conformité sur la base de la vérification de la conformité du produit. Cette procédure est en deux parties :
 - o Partie A : Assurance Qualité de la production
 - o Partie B : Vérification de chaque dispositif fabriqué
- Et l'Annexe XIII porte sur les dispositifs sur mesure.

Dans certains cas, les fabricants ont le choix quant à la procédure d'évaluation de la conformité (Tableau 1).

Tableau 1 : Procédures d'évaluation de la conformité selon le Règlement (UE) 2017/745 en fonction de la classe du dispositif médical

	I	Is, Im, Ir	IIa	IIb	IIb implantable	III
Documentation technique	Annexes II et III					
Evaluation de la documentation technique	NA	NA	Annexe IX (chapitre II) <i>sur au moins un dispositif représentatif pour chaque catégorie de dispositifs</i>	Annexe IX (chapitre II) <i>sur tous les dispositifs de la même catégorie</i>		
Evaluation du SMQ :			Annexe IX (chapitres I et III) <i>sur au moins un dispositif représentatif pour chaque catégorie de dispositifs</i>			
SMQ 1 <u>ou</u> SMQ 2	NA	Annexe IX – Chapitres I et III				
	NA	Annexe XI - Partie A	Annexe XI Section 10 ou section 18	Annexe X + Annexe XI		

Exigences Générales en matière de Sécurité et de Performances :

Jusqu'à aujourd'hui, la conformité aux Exigences Essentielles était la clé de voûte pour établir la conformité à la Directive 93/42/CEE.

Désormais, les treize Exigences Essentielles sont remplacées par les vingt-trois Exigences Générales en matière de Sécurité et de Performances du Règlement (UE) 2017/745.

De nouvelles exigences essentielles sont introduites, comme la justification du recours à des substances dangereuses (substances cancérigènes, mutagènes, toxiques pour la reproduction, perturbateurs endocriniens) ou encore pour la cybersécurité.

Traçabilité et « *European database on medical devices* » (Eudamed) :

Le Règlement (UE) 2017/745 visant principalement à améliorer la transparence et la traçabilité des DM sur le marché, celui-ci introduit un système d'enregistrement des dispositifs et des fabricants, importateurs et mandataires afin de garantir la traçabilité des dispositifs tout au long de la chaîne d'approvisionnement par l'intermédiaire d'un système d'identification unique des dispositifs (IUD).

Ce nouveau système permettra d'améliorer considérablement la traçabilité et l'efficacité des activités liées à la sécurité après la mise sur le marché, et assurera en cas de problème que des mesures puissent être prises plus rapidement.

Chaque DM, et le cas échéant chaque emballage, possèdera donc un identifiant unique composé de deux parties : un identifiant de dispositif (IUD-ID) spécifique à un fabricant et à un dispositif, et un identifiant de production (IUD-IP) afin d'identifier l'unité de production du dispositif.

La mise en place et l'apposition des codes IUD se déroulera selon le calendrier suivant, établi en fonction du niveau de risque des dm (**Figure 2**) :

- Dès la date d'application du règlement, soit le 26 mai 2021 pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III ;
- Le 26 mai 2023 pour les dispositifs de classes IIa et IIb ;
- Et enfin le 26 mai 2025 pour les dispositifs de classe I.

Le règlement assurera également une plus grande transparence, les informations et études sur les dispositifs étant rendues publiques par l'intermédiaire d'une nouvelle base de données

européenne sur les dispositifs médicaux, appelée Eudamed. Cette base de données jouera un rôle central dans la mise à disposition des données, de leur quantité et de leur qualité.

Les fabricants sont chargés d'introduire les données nécessaires dans Eudamed, comprenant la base de données IUD, et de tenir ces données à jour.

Exigences cliniques renforcées :

Le nouveau règlement renforce les exigences en matière d'évaluation clinique, introduisant des changements majeurs par rapport à la Directive 93/42/CEE.

Comme la directive, le règlement prévoit la collecte de données cliniques déjà disponibles dans la littérature ainsi que la réalisation de toute investigation clinique nécessaire.

Le concept d'équivalence avec d'autres dispositifs pour lesquels des données cliniques existent déjà peut encore être utilisé, mais seulement pour un nombre limité de situations, et les nouvelles règles sont plus strictes.

De nouvelles exigences plus précises, relatives aux investigations cliniques sont énoncées. A quelques exceptions près, les dispositifs médicaux implantables et de classe III devront désormais faire l'objet d'investigations cliniques.

Pour tous les DM de classe III et certains DM de classe IIb, le fabricant aura la possibilité, avant d'effectuer son évaluation clinique et/ou son investigation clinique, de consulter un panel d'experts européens dans le but d'examiner sa stratégie de développement clinique.

Surveillance accrue des organismes notifiés :

Le Règlement prévoit également des exigences plus strictes pour la désignation des ON.

Ces derniers sont placés sous un contrôle et une surveillance accrue des autorités nationales compétentes et la Commission Européenne pour une meilleure harmonisation des pratiques. Ils doivent également désormais répondre à un cahier des charges renforcé en matière de compétences et sont soumis à de nouvelles obligations, parmi lesquelles les audits inopinés des fabricants.

Chapitre 2 : Mise en place du nouveau règlement

Section 1 : Les dates clés de la mise en place du nouveau règlement

Le Règlement (UE) 2017/745 a été publié au JOUE le 5 mai 2017 pour une entrée en vigueur 20 jours plus tard, soit le 25 mai 2017 (**Figure 2**).

L'entrée en vigueur d'un texte normatif, intervenant après sa publication officielle, est la date à laquelle le texte acquiert sa validité [5]

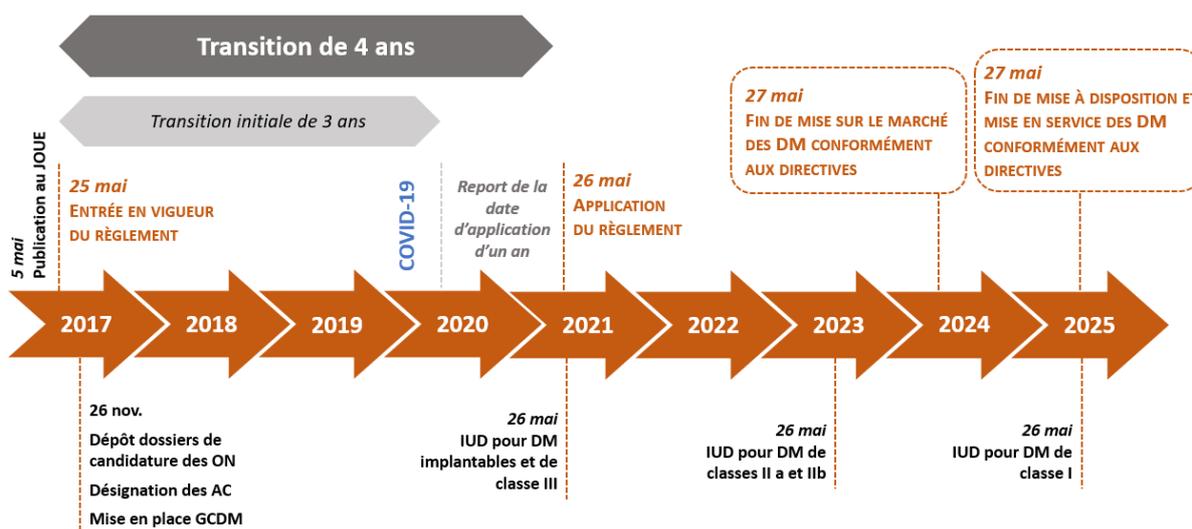


Figure 2 : Dates clés de la mise en place du nouveau règlement

Dès le 26 novembre 2017, les ON avaient la possibilité de déposer leur dossier de candidature pour leur désignation selon le règlement. Les organismes notifiés selon le règlement pouvaient mettre en œuvre les procédures d'évaluation de la conformité conformément à celui-ci et délivrer des certificats au titre du Règlement (UE) 2017/745 avant le 26 mai 2021. Les ON n'ayant pas déposé leur dossier de candidature et n'ayant donc pas été désignés selon le nouveau règlement ne peuvent plus effectuer de procédures d'évaluation de la conformité et délivrer des certificats à compter du 26 mai 2021.

Le 26 novembre 2017 se sont également déroulées la désignation des AC responsables de la mise en œuvre du règlement et la mise en place du Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux (GCDM).

La date d'application du nouveau règlement, initialement prévue au 26 mai 2020, a été reportée d'un an dans le cadre de la crise sanitaire COVID-19. En effet, le Règlement (UE) 2020/561

adopté par le Conseil et le Parlement européen en avril 2020 a amendé le règlement concernant les dates d'application de certaines de ses dispositions [6].

L'entrée en application d'un texte normatif correspond à la date à laquelle celui-ci doit être appliqué. Elle intervient soit en même temps que l'entrée en vigueur du texte, soit à compter d'une date qui peut être indiquée dans le texte ou correspondre à un événement, par exemple la publication de certaines mesures d'application [5].

Dès le 27 mai 2024, tous les certificats délivrés aux titres des directives seront invalidés, par conséquent les DM ne pourront donc plus être mis sur le marché conformément aux directives.

A partir du 26 mai 2025, aucun dispositif médical ne pourra être mis à disposition ou mis en service conformément aux directives.

En théorie, le Règlement (UE) 2017/745 aurait donc pu être adopté par les fabricants de dispositifs médicaux immédiatement après son entrée en vigueur, soit en mai 2017.

Cependant, dans la pratique, au vu de l'ampleur des nouvelles exigences introduites par le règlement, celles-ci ne pouvaient pas être mises en place par les acteurs du secteur avant plusieurs années. De même, il était attendu qu'aucun des nouveaux ON ne serait désigné conformément au règlement immédiatement après sa publication. Au 26 mai 2021, on compte 20 ON pour le règlement [7], contre 52 ON pour la directive [8].

La mise en place de dispositions transitoires était donc nécessaire.

Section 2 : Période de transition et dispositions transitoires

Afin d'alléger la transition vers le nouveau règlement pour les entreprises du dispositif médical et les autres acteurs du secteur, il a été mis en place une « période de grâce » dont les dispositions sont exposées à l'article 120 du règlement.

Ces dispositions transitoires permettent aux dispositifs médicaux disposant d'un certificat valide délivré au titre des directives, ou pour les dispositifs médicaux de classe I sous la directive 93/42/CE changeant de classe sous le Règlement (UE) 2017/745, de continuer à être mis sur le marché après la date d'entrée en application du règlement, mais à condition de respecter certaines conditions.

Cette période de transition, marquée par le chevauchement des certificats délivrés aux titres des directives et du règlement, prend en compte la classe DM et la durée de validité du certificat CE des fabricants.

Avant le 25 mai 2017, date d'entrée en vigueur du Règlement (UE) 2017/745, les certificats délivrés par un ON au titre des directives restent valides jusqu'à la fin de leur période de validité, et au plus tard le 27 mai 2022.

A partir du 25 mai 2017, ces certificats restent valides jusqu'à la fin de leur période de validité, qui est au plus de 5 ans après leur délivrance, et au plus tard le 27 mai 2024.

Par conséquent, les dispositifs possédant un certificat - délivré au titre des directives - valide peuvent être mis sur le marché, mais à compter du 26 mai 2021, ils doivent respecter les exigences du règlement relatives à :

- La surveillance après commercialisation ;
- La surveillance du marché ;
- La vigilance ;
- L'enregistrement des opérateurs économiques et des dispositifs.

Après le 27 mai 2024, les derniers certificats délivrés au titre des directives ne seront plus valides, et aucun dispositif ne pourra plus être mis sur le marché muni d'un tel certificat. Les dispositifs en service ou déjà sur le marché à partir du 26 mai 2021 pourront continuer à être mis à disposition jusqu'au 26 mai 2025.

Dès le 26 mai 2021, date d'entrée en application du texte, les articles du règlement s'appliquent, à l'exception de quelques dispositions citées dans l'article 123. Cependant, des dispositions transitoires s'appliquent pour les DM qui ont été mis sur le marché sous la directive.

En effet, selon l'article 120.3 du règlement, un dispositif muni d'un certificat valide délivré par un ON au titre des directives peut continuer à être mis sur le marché ou être mis en service à compter de la date d'application du règlement, soit le 26 mai 2021, uniquement si :

- Il continue de respecter les exigences des directives ;
- Il n'y a pas de changement significatif dans sa conception ou sa finalité ;
- Il applique les exigences du règlement relatives à la SAC, la surveillance du marché, la vigilance, l'enregistrement des dispositifs et des opérateurs.

Néanmoins, il appartient au fabricant de déterminer si une modification qu'il apporte à son DM constitue un changement significatif dans sa conception ou sa finalité, qui dans ce cas l'empêcherait de bénéficier de la période de transition. Pour aider les fabricants de dispositifs médicaux dans leur décision, un guide dédié a été publié par le GCDM [9]. Selon ce guide, un changement significatif impacte soit :

- La sécurité, l'efficacité ou les performances du dispositif ;
- La conformité du dispositif aux exigences de la directive ;
- Les revendications ou l'utilisation prévue du dispositif.

A titre d'exemples, une modification du matériau composant le dispositif médical, ou un changement relatif à la méthode de stérilisation ou au conditionnement stérile, dans le cas d'un dispositif médical stérile sont considérés comme des changements significatifs.

Chapitre 3 : Les acteurs de la nouvelle réglementation

Jusqu'à aujourd'hui, la responsabilité de la conformité des dispositifs médicaux relevait principalement des fabricants, mais le Règlement (UE) 2017/745 étend désormais cette responsabilité à d'autres acteurs du secteur en introduisant le concept d'opérateurs économiques. Ces quatre opérateurs économiques, regroupant les fabricants, les mandataires, les distributeurs et les importateurs, se voient donc introduire de nouvelles exigences.

Ces exigences et ce partage de la responsabilité de conformité visent à garantir la réalisation de plusieurs contrôles, à différents niveaux et tout au long du processus de mise sur le marché d'un dispositif médical. Ainsi, les produits arrivant sur le marché auront reçu un niveau de contrôle réglementaire plus élevé, garantissant une sécurité accrue pour les patients et utilisateurs.

Le fabricant :

Le fabricant, premier opérateur économique, désigne « toute personne physique ou morale qui fabrique ou remet à neuf un dispositif ou fait concevoir, fabriquer ou remettre à neuf un dispositif, et commercialise ce dispositif sous son nom ou sa marque » [1].

Les directives comprenaient déjà des exigences pour les fabricants, cependant, les exigences imposées par le nouveau règlement ont considérablement augmenté, et un certain nombre de processus devront être revus et formalisés.

En effet, en plus des exigences générales en matière de sécurité et de performances et compte tenu de leur responsabilité en termes de conception, de fabrication et de commercialisation des dispositifs médicaux, les fabricants sont soumis à de nombreuses obligations générales, précisément détaillées par le règlement.

Les fabricants seront désormais formellement tenus de mettre en place un système de gestion des risques et de surveillance proactive après la mise sur le marché des dispositifs. Les exigences en matière d'évaluation clinique et de soumission de la DT sont désormais plus strictes et plus spécifiques. De même, lorsque les instructions et l'étiquetage des dispositifs sont fournis dans plusieurs langues, ces traductions doivent désormais être incluses dans la DT.

Il existe également des exigences entièrement nouvelles, notamment l'obligation d'utiliser un IUD et d'enregistrer tous les dispositifs et le fabricant lui-même dans la base de données Eudamed, une fois celle-ci disponible.

Les fabricants doivent également conserver la documentation pendant 10 à 15 ans après la mise sur le marché du dernier dispositif, et la tenir en permanence à la disposition du mandataire, le cas échéant. Bien que de nombreuses réglementations nationales prévoyaient déjà que les fabricants conservent la documentation pendant une durée déterminée, le nouveau règlement stipule spécifiquement un délai pour l'ensemble de l'UE.

Une autre nouveauté importante concerne l'obligation faite aux fabricants, et à leurs mandataires, de disposer d'au moins une personne chargée de veiller au respect de la réglementation, sur le modèle de la personne qualifiée, ou « pharmacien responsable » existant déjà dans le secteur pharmaceutique. Les micros et petites entreprises sont exemptées de cette obligation, mais doivent toutefois disposer en permanence et sans interruption d'une personne chargée de veiller au respect de la réglementation.

La personne chargée de veiller au respect de la réglementation doit posséder l'expertise requise dans le domaine des dispositifs médicaux. La qualification de la personne chargée de veiller au respect de la réglementation est attestée :

- Soit par une formation universitaire en droit, en médecine, en pharmacie, en ingénierie ou dans une autre discipline scientifique pertinente (aucun grade ou diplôme n'étant précisé), complétée par une expérience professionnelle d'un an dans le domaine de la réglementation ou des systèmes de gestion de la qualité en rapport avec les dispositifs médicaux ;

- Soit par une expérience professionnelle de quatre ans dans ces domaines.

De façon logique, le Responsable Affaires Réglementaires de l'entreprise sera donc très souvent désigné comme personne chargée de veiller au respect de la réglementation. Celui-ci sera notamment chargé de vérifier la conformité des dispositifs médicaux avant leur libération, maintenir à jour la DT et la déclaration de conformité et respecter les obligations en matière de surveillance, de vigilance et de notification.

Il appartient au fabricant légal de cartographier sa chaîne d'approvisionnement et de distribution afin de définir les identités des opérateurs économiques d'ici la date d'entrée en application du Règlement (UE) 2017/745. Les opérateurs économiques devront être enregistrés dans la base de données Eudamed, une fois celle-ci disponible.

Le mandataire :

Lorsque le fabricant d'un dispositif n'est pas établi dans un État membre, le dispositif peut être mis sur le marché de l'UE uniquement si le fabricant désigne un mandataire. Le mandataire est défini comme « toute personne physique ou morale établie dans l'Union ayant reçu et accepté un mandat écrit d'un fabricant, situé hors de l'Union, pour agir pour le compte du fabricant aux fins de l'accomplissement de tâches déterminées liées aux obligations incombant à ce dernier en vertu du présent règlement » [1].

Le mandataire doit donc obligatoirement disposer d'un contrat écrit détaillant les missions que lui confie le fabricant. Les missions minimales que tout contrat de mandat doit prévoir sont définies dans le règlement et couvrent au moins les points suivants :

- Vérifier le marquage CE, la déclaration de conformité UE, la documentation technique et la bonne application de la procédure de marquage CE ;
- Se conformer aux obligations liées à l'enregistrement et vérifier que le fabricant s'est conformé aux obligations liées à l'enregistrement ;
- Coopérer avec les AC et tenir à disposition une copie de la DT, de la déclaration de conformité et, le cas échéant, des certificats délivrés par l'ON ;
- Communiquer à la demande des AC toutes les informations et tous les documents nécessaires à la démonstration de la conformité d'un dispositif ;
- Faire le lien entre les AC et le fabricant, notamment pour le signalement d'incidents, la gestion des risques ou la demande d'échantillons ;

- Coopérer avec les AC à toute mesure préventive ou corrective prise en vue d'éliminer ou atténuer les risques présentés par des dispositifs ;
- Informer immédiatement le fabricant des réclamations et signalements relatifs à des incidents liés à ses dispositifs médicaux ;
- Mettre fin au mandat si le fabricant ne respecte pas ses obligations, et en informer immédiatement l'AC. Le règlement organise les conditions dans lesquelles un changement de mandataire peut intervenir, qui nécessite un accord écrit tripartite entre le fabricant, le mandataire sortant et le nouveau mandataire.

Le distributeur :

De la même manière, le règlement énonce les obligations générales auxquelles sont soumis les distributeurs.

Ces derniers sont considérés comme toute personne physique ou morale, autre que le fabricant ou l'importateur, faisant partie de la chaîne d'approvisionnement et mettant un dispositif à disposition sur le marché européen, jusqu'à sa mise en service [1].

Au sens des directives, les distributeurs n'avaient aucune responsabilité concernant la conformité des dispositifs médicaux qu'ils mettaient à disposition sur le marché. Mais une fois le nouveau règlement entré en application, ils joueront un rôle plus actif dans la chaîne d'approvisionnement.

Concrètement, lorsqu'ils fourniront un dispositif médical, les distributeurs devront agir avec la diligence requise pour respecter les exigences du règlement.

Ils devront désormais, entre autres, vérifier que la déclaration de conformité UE a été établie, que le dispositif possède le marquage CE, qu'il est accompagné d'un étiquetage et d'une notice d'utilisation conformes et une fois implémenté, qu'un IUD lui a été attribué. Ils doivent également veiller à ce que les conditions de stockage ou de transport soient conformes à celles fixées par le fabricant. Les distributeurs sont aussi impliqués dans les actions correctives si un dispositif présente un risque grave ou est falsifié.

Ce durcissement des exigences vise principalement à garantir une meilleure sécurité des dispositifs ultérieurement à leur commercialisation.

L'importateur :

Les obligations imposées aux importateurs de dispositifs médicaux ont été spécifiées. L'importateur est défini comme toute personne physique ou morale établie dans l'UE mettant sur le marché de l'UE un dispositif provenant d'un pays tiers [1].

L'importateur a un rôle entièrement nouveau dans la responsabilité de la conformité du dispositif médical, et doit désormais répondre à des exigences réglementaires spécifiques et vérifier les informations du fabricant. Ces obligations comprennent la surveillance des rappels de produits, des incidents de vigilance et des produits non conformes.

L'importateur doit vérifier, préalablement à la mise sur le marché, que le dispositif possède le marquage CE, qu'il a fait l'objet d'une déclaration de conformité UE, que l'étiquetage est conforme, que le fabricant est identifié et qu'un mandataire est désigné.

L'importateur ne peut mettre sur le marché que des dispositifs conformes aux exigences générales en matière de sécurité et de performances et le cas contraire, en informer le fabricant, son mandataire ainsi que l'AC. L'AC nationale doit être avertie lorsque le dispositif importé au sein de l'Union Européenne présente un risque grave pour la santé ou se trouve être falsifié.

L'importateur est par ailleurs tenu d'indiquer sur le dispositif ou sur le conditionnement, ou dans un document l'accompagnant, son nom, sa raison sociale ou sa marque déposée, son siège social et l'adresse à laquelle il est joignable, aucune étiquette supplémentaire ne devant dissimuler les informations figurant sur l'étiquette du fabricant.

Tant qu'un dispositif est sous sa responsabilité, l'importateur veille à ce que les conditions de stockage ou de transport ne compromettent pas sa conformité avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances.

Ce nouveau système de partage des responsabilités permettra de mieux lutter contre les contrefaçons, faciliter les rappels de lots en cas de problème majeur et garantir une sécurité optimale pour les patients tout au long du cycle de vie du dispositif médical.

Chapitre 4 : Impact du Règlement (UE) 2017/745 pour les fabricants de dispositifs médicaux

Selon une enquête menée en 2018 par la « *Regulatory Affairs Professionals Society* » (RAPS) et le cabinet KPMG LLP auprès de 230 professionnels du secteur des affaires réglementaires [10], seulement 27 % des professionnels interrogés estiment qu'ils seront pleinement conformes aux dispositions du Règlement (UE) 2017/745 le 26 mai 2020, soit la date initiale de mise en application du texte.

Toutefois, 46 % des entreprises participant à l'enquête prévoient de tirer profit des dispositions transitoires du règlement pour continuer de vendre leurs dispositifs médicaux actuels sur le marché européen jusqu'en 2024, tout en travaillant sur leurs stratégies de transition, ce qui impose aux entreprises un travail supplémentaire pour la re-certification des dispositifs et la gestion des stocks.

Cette enquête a également révélé une inquiétude généralisée quant à la pénurie d'ON désignés conformément au nouveau règlement.

En effet, tous les ON doivent demander une nouvelle désignation pendant la période de transition. Certains ON pourront ne pas être réaccrédités ou ne pas posséder le même champ de certification sous la nouvelle réglementation. Par conséquent, les fabricants doivent être conscients qu'ils devront peut-être changer d'ON du fait de cette évolution, et agir en conséquence si leur ON actuel n'est plus en mesure de les certifier.

Comme cette enquête le montre, le Règlement (UE) 2017/745 a un impact majeur sur le secteur et sur les fabricants de dispositifs médicaux.

Les nouvelles dispositions du texte modifient de nombreuses règles, concernant notamment : la classification des dispositifs, les obligations des différents opérateurs économiques, l'obtention du marquage CE et l'évaluation de la conformité, la mise sur le marché et la mise en circulation des dispositifs, les exigences en matière de traçabilité et de vigilance, l'évaluation et les investigations cliniques, etc.

Par ailleurs, l'élargissement du champ d'application de la réglementation à de nouveaux produits, sans destination médicale prévue, a un lourd impact sur les fabricants de ce type de dispositifs, qui n'étaient jusqu'à aujourd'hui pas concernés par les dispositions de la réglementation des dispositifs médicaux.

De plus, de nombreux fabricants verront la classe de risque de leurs dispositifs médicaux changer avec l'application du nouveau texte, entraînant des exigences réglementaires accrues.

Afin de répondre à ces nouvelles dispositions, de nombreux efforts doivent être fournis par les fabricants, que ce soit au niveau de l'organisation de l'entreprise, de son SMQ ou encore de son système réglementaire.

L'impact du Règlement (UE) 2017/745 sur la DT des dispositifs médicaux et le SMQ du fabricant faisant l'objet de chapitres dédiés, il ne sera pas abordé ici.

Impact organisationnel :

Concernant l'organisation de l'entreprise, les fabricants devront notamment :

- Disposer d'au moins une personne chargée de veiller au respect de la réglementation, devant répondre à des critères précis de qualification ;
- Avoir un système d'archivage pour les DT, déclarations de conformité, certificats de conformité et autres documents du SMQ ;
- Apporter des modifications aux contrats actuels de distribution et aux autres accords de la chaîne d'approvisionnement. En effet, comme vu précédemment, chaque acteur de la chaîne d'approvisionnement assumera désormais sa propre responsabilité réglementaire, ce qui constitue un grand changement par rapport à la situation actuelle ;
- Être en mesure d'identifier tout opérateur économique auxquels ils ont directement fourni un dispositif ;
- Enregistrer les informations requises dans la base de données Eudamed ;
- Coopérer avec les AC et l'ON dans le cadre des inspections ou évaluation de la conformité des dispositifs ;
- Assurer une meilleure gestion et une surveillance accrue des fournisseurs et sous-traitants.

Impact sur les produits :

Le nouveau règlement a également un fort impact sur les produits. Son application devrait réduire les disparités dans la mise en œuvre des exigences réglementaires entre les différents

pays, étant donné que celui-ci remplace les lois de chaque État membre. Il sera ainsi plus facile pour les fabricants de gérer leurs portefeuilles produits dans plusieurs pays.

Cependant, étant donné que les États membres ont toujours le pouvoir d'interdire des dispositifs et de créer un enregistrement spécial pour les dispositifs à haut risque, l'entrée sur le marché de ces dispositifs peut être plus difficile dans certains pays.

Impact économique :

Comme présenté en première partie, le secteur des DM est marqué par une très forte proportion de PME [2], ce qui signifie que les ressources sont généralement plus limitées, par conséquent l'impact économique sera d'autant plus fort.

Au sein d'une entreprise, il est estimé que la transition vers le nouveau règlement mobiliserait 8% du CA, avec un coût moyen de 335 000 euros [11].

Le coût de la transition vers le nouveau règlement prend particulièrement en compte les moyens et le temps investis dans la compréhension des nouvelles exigences en matière de sécurité et de performances cliniques, l'évaluation clinique et les études cliniques, la SAC et le Suivi Clinique Après Commercialisation (SCAC).

Doit également être prise en compte la nouvelle obligation faite aux fabricants de disposer d'une couverture financière suffisante en cas de responsabilité du fait de produits défectueux, dont le montant, difficile à évaluer, sera proportionnel à la classe de risque des produits concernés.

Par conséquent, il est important pour les entreprises du secteur d'anticiper ce budget de transition, même si ce coût est élevé, car il s'agit d'une étape obligatoire pour pouvoir continuer à mettre ses dispositifs sur le marché européen.

En raison de cette pression financière, nous pourrions assister à davantage de fusions et d'acquisitions d'entreprises de dispositifs médicaux. Les grandes entreprises pourraient saisir certaines opportunités et acheter de petites entreprises pour se développer plus rapidement. De même, en raison des évolutions réglementaires et faute de ressources suffisantes, certaines petites entreprises pourraient réduire la valeur de leur société pour éviter de tout perdre, en rationalisant leurs gammes de produits.

Pour les PME en particulier, le Règlement (UE) 2017/745 constitue donc un véritable défi. Certaines de ces entreprises sont présentes sur le marché depuis près de quinze ans et aujourd'hui, elles ne peuvent pas faire face aux défis générés par ce nouveau paysage réglementaire.

TROISIÈME PARTIE : STRATEGIE DE MISE EN PLACE DU RÈGLEMENT (UE) 2017/745

Chapitre 1 : Pourquoi établir une stratégie de transition

Selon une enquête effectuée en 2018 auprès de fabricants de dispositifs médicaux [11], les principales difficultés rencontrées par les fabricants pour la mise en place du nouveau règlement au sein de l'entreprise sont :

1. La mise à niveau de la documentation technique ;
2. La mise à niveau des évaluations cliniques ;
3. La mise en place de la surveillance après commercialisation ;
4. La mise à niveau du système qualité ;
5. La sensibilisation de la direction.

La transition vers le Règlement (UE) 2017/745 peut sembler insurmontable, de nombreuses entreprises ne sachant pas par où commencer, dès lors il est important de définir en amont une stratégie pour cette transition.

Chaque fabricant de dispositifs médicaux doit évaluer soigneusement l'impact des nouvelles exigences sur son portefeuille de produits respectif.

Il n'existe pas de stratégie unique, principalement parce que les dispositifs médicaux sont répartis en différentes classes et représentent un marché vaste et diversifié. En outre, les dispositions spécifiques applicables à un fabricant peuvent nécessiter des mesures différentes et donc une stratégie de transition différente. Une stratégie de transition réussie doit donc tenir compte des paramètres intrinsèques à l'entreprise.

L'identification et l'organisation de toutes les exigences applicables et de leur séquence de mise en œuvre devraient aider à définir la feuille de route de la transition. Une collaboration étroite

avec les tiers, les autorités réglementaires et les fournisseurs devrait également permettre d'affiner la stratégie de transition.

Il est important de noter que la mise en œuvre d'une stratégie de transition vers le nouveau règlement ne consiste pas seulement à mettre à jour la DT des dispositifs médicaux et les procédures spécifiques au marquage CE.

En effet, il est également nécessaire de s'assurer que les ressources adéquates sont disponibles pour la mise en œuvre du plan d'action, celles-ci comprenant notamment les formations, les équipements et le personnel.

La stratégie développée dans cette thèse est d'ordre général, et se déroule en sept grandes étapes (**Figure 3**) [12].

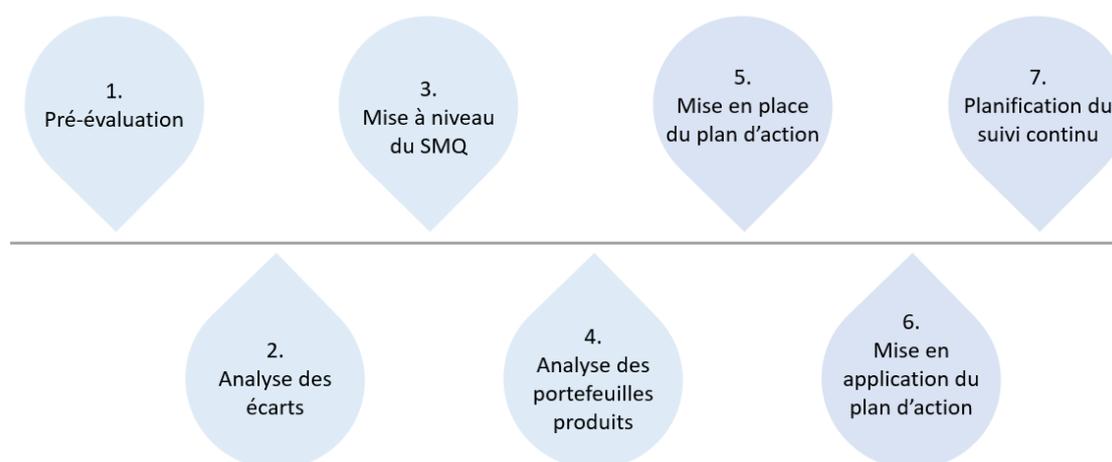


Figure 3 : Les étapes clés de la stratégie de transition vers le Règlement (UE) 2017/745

Chapitre 2 : Pré-évaluation

Avant la mise en place de tout plan d'action, il est nécessaire de procéder à une pré-évaluation du projet, afin de mieux cerner ses enjeux et potentiels obstacles.

Il est extrêmement important d'informer la Direction de l'entreprise, car la transition vers le Règlement (UE) 2017/745 ne saura être réellement efficace si tous les acteurs de l'entreprise ne comprennent pas clairement l'importance du nouveau règlement et ne s'impliquent pas.

En effet, la sensibilisation de la direction est l'une des principales difficultés rencontrées par le fabricant pour la mise en place du règlement dans les délais, soit le 26 mai 2021.

Cette pré-évaluation permet également de prendre en compte les différents défis organisationnels auxquels le fabricant pourra se heurter, que ce soient les besoins budgétaires, la sensibilisation de la direction ou encore la disponibilité et la compétence du personnel.

Chapitre 3 : Analyse des écarts et définition des actions

La deuxième étape de la stratégie de transition vers le Règlement (UE) 2017/745 consiste à réaliser une analyse des écarts par rapport à la DT, la documentation du SMQ et les processus existants du fabricant, afin d'évaluer le niveau actuel de conformité.

Cette étape permettra de définir des actions appropriées à mettre en place afin de répondre aux nouvelles exigences réglementaires applicables.

Cette analyse des écarts prend notamment compte des éléments suivants :

- Evaluation de l'impact sur les produits, les ressources internes, l'organisation et le budget ;
- Vérification de la nouvelle définition des dispositifs médicaux, qui entraîne une extension du champ d'application. Cela s'applique également aux produits sans destination médicale prévue, couverts par l'Annexe XV ;
- Vérification des nouvelles règles de classification des dispositifs médicaux, et confirmation des procédures d'évaluation de la conformité des produits existants et futurs ;
- Evaluation des changements nécessaires dans la DT existante ;
- Mise à jour du SMQ ;
- Analyse du niveau de preuve clinique actuellement disponible et identification des écarts ;
- Examen du dossier de gestion des risques et identification des écarts ;
- Mise à jour des informations fournies par le fabricant (étiquettes, notices d'utilisation...) ;
- Mise à niveau de la SAC déjà en place ;
- Mise en place d'un plan de SCAC ;
- Préparation aux nouvelles obligations concernant la vigilance ;
- Respect des obligations de traçabilité.

Chapitre 4 : Mise à niveau du Système de Management de la Qualité

L'étape suivante est la mise à niveau du SMQ de l'entreprise.

De manière générale, il s'agit à cette étape d'examiner l'adéquation du SMQ pour répondre aux normes et processus relatifs aux dispositifs médicaux dans le cadre du nouveau règlement, et d'y intégrer les nouvelles exigences réglementaires.

Cette étape se déroule en trois grandes phases. La première consiste à procéder à une analyse approfondie de la norme ISO 13485:2016 par rapport à la version précédente, afin d'analyser les évolutions du texte et leurs impacts. Il est également important à cette étape d'établir un état des lieux du système documentaire de l'entreprise, processus par processus.

La deuxième phase comprend la planification d'un audit interne afin de déterminer un plan d'action sur la base des non-conformités détectées.

Enfin, le plan d'action établi peut être mis en œuvre, comprenant :

- La révision des processus de l'entreprise ;
- La mise en place des nouvelles procédures requises et la mise à jour de la documentation ;
- La classification et l'évaluation des fournisseurs en fonction de leur niveau de risque,
- La formation du personnel ;
- L'analyse des risques des équipements de contrôle.

La mise à niveau du SMQ de l'entreprise selon la norme ISO 13485:2016 est détaillée dans la cinquième partie de cette thèse.

A noter qu'une période transitoire de trois ans a été accordée, soit jusqu'au 28 février 2019, afin d'analyser les détails de la norme, l'impact des changements de la nouvelle version sur le SMQ, et procéder aux changements nécessaires pour la mise à jour du certificat.

Chapitre 5 : Analyse des portefeuilles produits

La quatrième étape consiste à effectuer une analyse de l'ensemble des portefeuilles de produits de l'entreprise afin d'évaluer si le retour sur investissement des produits nouveaux et existants est justifié par rapport au coût de la mise en œuvre du nouveau règlement et de la maintenance de ses exigences tout au long du cycle de vie des produits.

Il est important de prendre en considération les coûts supplémentaires engendrés en cas de reclassification des dispositifs médicaux vers une classe de risque plus élevée, les coûts résultant de nouvelles procédures d'évaluation de la conformité ainsi que les coûts liés à la SAC et les écarts dans la DT.

Dans certains cas, le coût de la mise en conformité dépassera la valeur d'un produit sur le marché, ce qui nécessitera potentiellement une rationalisation des gammes de produits.

Il convient également à cette étape de revoir les dispositions concernant la chaîne d'approvisionnement, et clarifier les rôles et responsabilités des autres opérateurs économiques (mandataires, importateurs, distributeurs).

Chapitre 6 : Mise en place du plan d'action

L'étape suivante consiste à mettre en place un plan d'action pour la mise en œuvre de la transition, par la réalisation d'une feuille de route (**Figure 4**) incluant la définition de sous-projets et d'actions, les ressources nécessaires et un comité de pilotage.

Il est indispensable de s'assurer que la responsabilité globale pour la mise en œuvre du nouveau règlement a bien été établie, et que le personnel est impliqué et formé dans la mise en place de la transition, et dans les réunions dédiées à celle-ci.

Lors de la mise en place du plan d'action, il est important de vérifier attentivement les dates d'expiration des certificats des produits, en prenant en considération la période transitoire et ses dispositions, ainsi que la disponibilité des ON.

De façon synthétique, les changements majeurs requis pour la mise en conformité avec le Règlement (UE) 2017/745, énumérés par effort et coût décroissants, sont les suivants :

- La reclassification de certains dispositifs médicaux ;
- La délivrance de nouveaux certificats CE dans le cadre des nouveaux processus d'évaluation de la conformité ;
- La mise à jour de la DT des dispositifs médicaux pour répondre à l'Annexe II du règlement ;
- La DT relative à la SAC doit être mise à jour afin de répondre à l'Annexe III du règlement ;

- Le téléchargement d'une documentation spécifique dans Eudamed par les fabricants, comprenant les données IUD, l'étiquetage et les Rapports Périodiques Actualisés de Sécurité (PSUR) ;
- L'enregistrement de tous les opérateurs économiques dans Eudamed et la mise en conformité au règlement ;
- La mise à jour des procédures du SMQ afin d'être conformes au règlement.

Une fois le plan d'action établi, il est nécessaire de contacter les ON concernés afin de déterminer leur capacité et leur disponibilité par rapport au plan de transition défini.

	A	B	C	D	E	F	G	H
	Thème	Actions	§ applicables du règlement	Documents liés à créer ou modifier	Produits concernés	Priorité / Délai	Responsable de l'action	Taux d'avancement de l'action
3								
4	Démarches administratives	Contacteur l'organisme notifié	-	-	-	2		0%
5		S'enregistrer comme fabricant dans la base de données EUDAMED	Art.31	-	-	2		0%
6	Documentations techniques (DT)	Vérifier la classification des dispositifs médicaux et revoir la déclaration de conformité / documentation technique si besoin	Art. 51 Ann VIII	- Déclarations de conformité - Documentations techniques		2		100%
7		Mettre en place la documentation technique relative à la Surveillance Après Commercialisation (SAC)	Annexe III	Documentations techniques		1		30%
8	DT relative à la SAC	Pour les DM de classe IIa à III, établir le rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR)	Art.86	PSUR		1		30%
9	Système qualité	Revoir les contrats qualité avec les distributeurs pour tenir compte des exigences des articles 14-16-17-25-27	Art.14, Art.16, Art.17, Art.25, Art.27-8)	Contrats de distribution	-	1		100%
10	Produits	Vérifier que les étiquettes et notices sont dans la langue officielle du lieu de mise sur le marché	Art.10 (Annexe I Chap III-23) Art.18-1)	Etiquettes et notices		1		100%
11								

Figure 4 : Extrait d'un modèle de feuille de route de transition vers le nouveau règlement pour un fabricant de dispositifs médicaux

Chapitre 7 : Mise en application du plan d'action

La sixième étape de la stratégie de transition repose sur la mise en application du plan d'action, par la mise en œuvre des différents sous-projets et actions identifiés préalablement (évaluation clinique, DT, relation avec les opérateurs économiques, IUD, étiquetage, SAC, vigilance, etc).

Il est important de s'assurer qu'une équipe de projet multidisciplinaire est en place afin de couvrir tous les aspects de cette mise en œuvre, et également de vérifier que les responsabilités individuelles et générales ont été établies pour la mise en application du plan d'action.

Afin de vérifier l'efficacité et l'efficience du plan d'action, il est nécessaire de réaliser des réunions régulières sur le statut du projet, les progrès, les écarts et leur analyse, les risques, et les prochaines étapes à suivre. Il est important de mettre en place des revues formelles du suivi de la mise en œuvre du règlement et de les inclure dans le processus de revue de direction.

Chapitre 8 : Planification du suivi continu

La transition vers le nouveau règlement ne s'arrête pas à la mise en application du plan d'action. En effet, la dernière étape, à ne pas négliger, consiste à planifier un suivi continu du projet.

Il est important de revoir régulièrement le plan de mise en œuvre du règlement pour identifier les principaux domaines à risque, afin d'anticiper les difficultés pouvant être rencontrées et y apporter des réponses.

De même, il est important de suivre attentivement le développement réglementaire européen et la publication des guides (guides GCDM, IMDRF « *International Medical Device Regulators Forum* », etc) qui apportent plus de précisions sur la mise en place de certaines exigences du règlement.

Il faut également établir une procédure pour gérer les audits inopinés des ON.

QUATRIÈME PARTIE : MISE À JOUR DE LA DOCUMENTATION TECHNIQUE DES DISPOSITIFS MEDICAUX

Chapitre 1 : La documentation technique des dispositifs médicaux

De façon générale, la DT d'un dispositif médical constitue la preuve de conformité du dispositif à l'ensemble des exigences réglementaires qui lui sont applicables.

L'établissement de la DT, requise pour toutes les classes de dispositifs médicaux, relève de la responsabilité du fabricant, tout comme l'accès à ces documents sur demande de l'AC ou de l'ON. Ces obligations sont clairement définies dans l'article 10 du Règlement (UE) 2017/745.

Cette documentation est établie par le fabricant avant la mise sur le marché du dispositif médical et est mise à jour continuellement, selon notamment les évolutions du dispositif médical, et ce durant toute la durée de vie du produit.

En effet, il est important de maintenir la DT à jour afin de garantir qu'elle reflète avec précision l'état de l'art, les spécifications et la configuration actuelles du dispositif. Pour cela, le fabricant doit établir un processus de gestion des modifications de la DT afin de garantir que la dernière version mise à jour est toujours disponible.

La DT étant souvent volumineuse, des sections de celle-ci peuvent être stockées à différents endroits, qui sont généralement contrôlées par le SMQ du fabricant.

Selon le règlement, la DT doit être présentée de manière claire, organisée, et non ambiguë, sous une forme facilement consultable.

Les fabricants (à l'exception des dispositifs de classe I non spéciaux) doivent soumettre la DT de leurs dispositifs médicaux à l'ON qu'ils ont choisi pour leur évaluation. Une documentation bien structurée est donc indispensable.

En outre, le règlement exige que les fabricants tiennent la DT ainsi que la déclaration de conformité UE à la disposition des AC pendant une durée d'au moins dix ans (étendue à quinze ans pour les dispositifs implantables) après la mise sur le marché du dernier dispositif couvert par la déclaration de conformité UE.

Les exigences en matière de DT ont été renforcées dans le nouveau règlement et feront par conséquent l'objet d'un examen plus approfondi de la part des AC et des ON.

Le règlement exige que les dispositifs médicaux existants, appelés « *legacy devices* », soient marqués CE à nouveau, même s'ils ont été mis sur le marché précédemment conformément à la directive. Ces dispositifs devront donc faire l'objet d'une procédure d'évaluation de leur conformité selon le nouveau règlement par un ON, faute de quoi les fabricants ne seront plus en mesure de déclarer la conformité au règlement applicable et pourront, par conséquent, perdre leur marquage CE, au plus tard en 2024.

Les fabricants de dispositifs de classe I non spéciaux, c'est-à-dire n'étant pas fournis stériles, n'ayant pas de fonction de mesurage et n'étant pas des instruments chirurgicaux réutilisables, doivent également mettre à jour leur DT afin de se conformer au règlement, même s'ils peuvent établir une déclaration de conformité UE conforme au règlement sans l'intervention d'un ON.

Un travail important est requis de la part des fabricants souhaitant conserver leurs dispositifs sur le marché européen ou introduire de nouveaux dispositifs, afin d'adopter les exigences du nouveau règlement en matière de DT. Cela implique également que les fabricants de dispositifs médicaux, même ceux étant sur le marché depuis de nombreuses années, doivent commencer à collecter les données de surveillance post-commercialisation afin d'être en mesure de répondre aux exigences liées à l'évaluation clinique et de pouvoir constituer la DT à la SAC, décrite en Annexe III du règlement.

Il est à noter que les fabricants doivent mettre en œuvre les nouvelles exigences relatives à la SAC dès le 26 mai 2021, même si les dispositifs concernés sont encore mis sur le marché sous la directive.

Chapitre 2 : Structure globale de la Documentation Technique selon le Règlement (UE) 2017/745

L'un des objectifs du Règlement (UE) 2017/745 est de prendre en compte les documents d'orientation internationaux, afin de converger vers une harmonisation mondiale des réglementations. Ainsi, le règlement donne désormais, dans ses Annexes II et III, une vision claire des informations minimales que doit contenir la DT et définit également une structure spécifique pour celle-ci.

Le contenu de la DT est fortement impacté par l'entrée en application du nouveau règlement. Par conséquent, il est important que les fabricants utilisent les deux annexes précitées afin de s'assurer que la DT de leurs dispositifs médicaux est conforme à la nouvelle réglementation.

Dans cette DT, les fabricants doivent également fournir des preuves objectives appropriées afin de démontrer que leur dispositif médical satisfait aux exigences générales en matière de sécurité et de performances détaillées dans l'Annexe I du règlement.

Lorsque les fabricants déterminent que certaines exigences ne sont pas applicables à leur dispositif, ils doivent fournir une explication de la raison pour laquelle celles-ci ne s'appliquent pas, ce qui constitue une nouvelle exigence du règlement.

Dans le Règlement (UE) 2017/745, la DT est scindée en deux parties :

- La DT décrite en Annexe II (**Tableau 2**) qui est globalement applicable à toutes les classes de dispositifs médicaux ;
- Et la DT relative à la SAC, décrite en Annexe III et plus spécifique à la classe du dispositif (**Tableau 3**).

Tableau 2 : Contenu de la documentation technique selon le Règlement (UE) 2017/745

Toutes les classes de dispositifs médicaux (sauf exceptions)	
1. Description et spécification du dispositif, y compris les variantes et les accessoires	<ul style="list-style-type: none"> - Nom du dispositif, description, usage prévu ; - Identification du dispositif, y compris l'IUD-ID de base ; - Principes de fonctionnement et mode d'action ; - Spécifications techniques et matérielles, description des principaux éléments fonctionnels et de toute nouvelle caractéristique ; - Référence à des générations précédentes du dispositif ; - Référence à des dispositifs similaires disponibles dans l'UE ou ailleurs.
2. Informations devant être fournies par le fabricant	<ul style="list-style-type: none"> - Exemplaires des étiquettes présentes sur le dispositif médical et sur son conditionnement ; - Notice d'utilisation du dispositif dans les langues acceptées dans les États membres dans lesquels il est envisagé de commercialiser le dispositif. <p>Remarque : Pour certaines classes de dispositifs médicaux, le fabricant devra désormais également fournir :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une carte d'implant ; - un Résumé des Caractéristiques de Sécurité et des Performances Cliniques (RCSPC).

3. Informations sur la conception et la fabrication	<ul style="list-style-type: none"> - Informations permettant la compréhension des étapes clés de la conception du dispositif ; - Description des procédés de fabrication, des adjuvants, du contrôle continu et des essais sur le produit final ; - Validation de la fabrication, surveillance et test du produit final ; - Identification de tous les sites, y compris les fournisseurs et sous-traitants réalisant des activités de conception ou de fabrication pour le fabricant.
4. Exigences générales en matière de sécurité et de performances	<p>Preuve de la conformité aux exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'Annexe I, y compris :</p> <ul style="list-style-type: none"> - L'identification des exigences de sécurité et de performance applicables et les raisons pour lesquelles les autres exigences ne s'appliquent pas ; - Les méthodes utilisées pour démontrer la conformité ; - Les normes, spécifications communes ou autres solutions appliquées ; - La référence aux documents contrôlés du fabricant fournissant la preuve de la conformité à ces exigences.
5. Analyse bénéfice/risque et gestion des risques	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse bénéfice/risque ; - Solutions adoptées et résultats de la gestion des risques.
6. Vérification et validation du produit	<p>Données précliniques et cliniques, comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les résultats des essais précliniques et cliniques, - Le rapport et le plan d'évaluation clinique, - Le plan et le rapport d'évaluation du SCAC. <p>Informations supplémentaires requises dans des cas spécifiques, par exemple des validations spécifiques pour les dispositifs stériles ou les dispositifs ayant une fonction de mesurage.</p>

Tableau 3 : Contenu de la documentation technique relative à la Surveillance Après Commercialisation selon le Règlement (UE) 2017/745 et la classe de risque du dispositif médical

Classe I	Classe IIa	Classe IIb	Classe III
Plan de SAC			
Rapport sur la SAC	Rapport Périodique Actualisé de Sécurité ou PSUR		

La DT relative à la SAC est introduite par le Règlement (UE) 2017/745 et comprend le plan de SAC, et le rapport sur la SAC ou le PSUR selon la classe du dispositif.

L'Annexe III du règlement décrit les exigences minimales pour les sources d'information du plan de SAC et des conseils spécifiques sur la manière d'évaluer les données de SAC.

Sur la base des résultats de la SAC, les fabricants ont l'obligation de mettre à jour l'évaluation clinique, le Résumé des Caractéristiques de Sécurité et des Performances Cliniques (RCSPC), les informations relatives à la conception et à la fabrication et les informations relatives à l'utilisation.

Chapitre 3 : Mise à jour de la documentation technique

Section 1 : Mise en conformité de la documentation technique existante avec le règlement

La transition de la Directive 93/42/CEE vers le Règlement (UE) 2017/745 nécessite de nombreuses adaptations de la part des fabricants en ce qui concerne la DT de leurs DM.

Les fabricants devant adapter leur DT existante aux exigences définies par le règlement peuvent suivre les étapes suivantes [13] :

- S'assurer que le dispositif médical répond aux exigences générales en matière de sécurité et de performances définies dans l'Annexe I du règlement, et vérifier que la DT répond aux nouvelles exigences et fournit les preuves de conformité requises.
- Vérifier si le dispositif médical est impacté par le changement de classification et, si nécessaire, mettre à jour la DT en conséquence.
- Pour les dispositifs déjà sur le marché, préparer la mise en place d'une évaluation clinique solide afin de se conformer aux exigences du règlement en matière de données cliniques, et commencer à collecter les données pour les dispositifs qui seront utilisées comme données d'entrée pour cette évaluation.
- S'assurer que la DT fournit toutes les informations nécessaires, définies par les Annexes II et III du règlement, et que la structure définie a été mise en place.

- Lorsque le système d'identification unique des dispositifs deviendra applicable, attribuer un IUD au dispositif médical conformément à l'article 27 du règlement et mettre en œuvre tout l'étiquetage nécessaire avec l'IUD.
- Désigner une personne chargée de veiller au respect de la réglementation, qui s'assurera que la DT est toujours à jour.
- S'assurer qu'une copie contrôlée de la DT est toujours disponible pour le mandataire (dans le cas des fabricants qui ne sont pas situés dans l'UE).

Nous allons nous intéresser ici à la nouvelle documentation à mettre en place par les fabricants afin de se conformer aux Annexes II et III du règlement, et plus précisément à la documentation relative à l'évaluation clinique et à la SAC, ainsi que les nouvelles informations devant être fournies par le fabricant.

Section 2 : Documentation relative à l'évaluation clinique et à la surveillance après commercialisation

Les exigences relatives à l'évaluation clinique et à la SAC sont précisées et renforcées avec le Règlement (UE) 2017/745. De nombreux documents sont à revoir ou à mettre en place pour les fabricants dans la DT de leurs dispositifs médicaux (**Figure 5**)

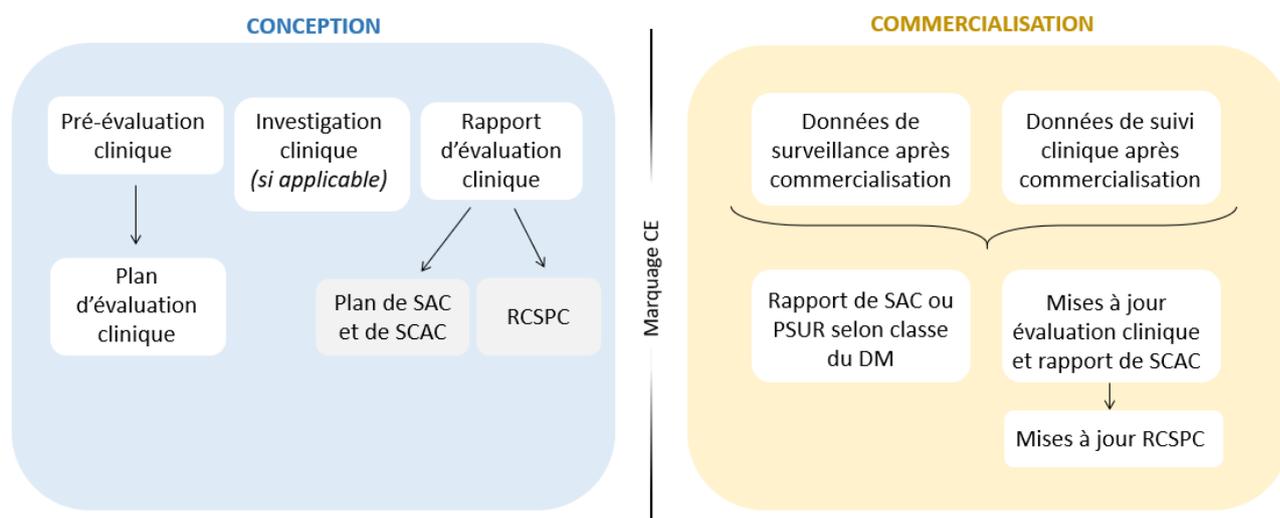


Figure 5 : Liens entre l'évaluation clinique et la documentation relative à la surveillance après commercialisation

Evaluation Clinique :

Le règlement définit l'évaluation clinique comme « un processus systématique et planifié visant à produire, collecter, analyser et évaluer en continu les données cliniques relatives à un dispositif afin de vérifier la sécurité et les performances, y compris les bénéfices cliniques, de celui-ci lorsqu'il est utilisé conformément à la destination prévue par le fabricant » [1].

L'évaluation clinique est une exigence du règlement qui s'applique à toutes les classes de dispositifs médicaux. Celle-ci doit être appropriée au dispositif, à ses propriétés spécifiques, à ses risques et à sa destination.

L'évaluation clinique est obligatoire afin d'obtenir le marquage CE, et doit être actualisée tout au long du cycle de vie du dispositif, en tant que processus actif. Généralement, elle est réalisée pendant le développement du dispositif, afin d'identifier les données qui doivent être générées pour pouvoir accéder au marché.

Avec l'entrée en application du règlement, les fabricants doivent non seulement revoir leur stratégie clinique pour les nouveaux dispositifs, mais également effectuer une analyse pour identifier les écarts au niveau des preuves cliniques en tenant compte des nouvelles règles concernant les dispositifs déjà mis sur le marché, car les preuves cliniques des dispositifs existants doivent être mises à jour.

Afin de mettre en œuvre les exigences du règlement concernant l'évaluation clinique, les fabricants peuvent s'appuyer sur le guide MEDDEV 2.7/1 [14] ainsi que les guides 2020-5 et 2020-6 du GCDM [15 ; 16].

Ces guides sont communément reconnus et décrivent des exigences strictes pour la démonstration de la sécurité et des performances des dispositifs médicaux, ainsi que la démonstration de l'équivalence des dispositifs et des données cliniques sur les dispositifs déjà mis sur le marché conformément à la directive.

Selon les guides précités, l'évaluation clinique doit respecter les étapes suivantes :

- Étape 0 : Planification de l'évaluation clinique. Il s'agit de définir l'objectif et la structure de l'évaluation clinique, la classification du développement du dispositif (technologie connue/nouvelle, nouvelle application), et l'utilisation prévue.

- Étape 1 : Identification des données pertinentes. Il peut s'agir de données cliniques collectées par le fabricant ou bien de données extraites de la littérature.
- Étape 2 : Évaluation de chaque donnée individuelle, en fonction de sa contribution à l'évaluation de la performance et de la sécurité cliniques du dispositif, et en termes de validité scientifique, de pertinence et de qualité méthodologique.
- Étape 3 : Analyse des données pertinentes fournies permettant de démontrer la conformité aux exigences relatives à la sécurité, à la performance et aux bénéfices cliniques ainsi que la conformité à l'exigence relative à l'acceptabilité du profil bénéfice/risque, y compris l'acceptabilité des effets secondaires indésirables.
- Étape 4 : Finalisation du rapport d'évaluation clinique. Le rapport d'évaluation clinique résume l'évaluation de toutes les données cliniques pertinentes documentées ou référencées dans d'autres parties de la DT. Le rapport d'évaluation clinique et les données cliniques pertinentes constituent les preuves cliniques pour l'évaluation de la conformité.

Le fabricant doit définir et justifier la date prévue à laquelle l'évaluation clinique sera mise à jour. L'évaluation clinique et la documentation relative doivent être actualisées tout au long du cycle de vie du dispositif concerné à l'aide des données cliniques obtenues à la suite de l'application du plan de SAC, y compris du plan de SCAC.

Pour les DM de classe III et les DM implantables, le rapport d'évaluation du SCAC et, s'il y a lieu, le RCSPC, sont mis à jour au moins annuellement en y ajoutant les données en question.

En général, dans le cas des DM implantables et des DM de classe III, des investigations cliniques doivent également être conduites. Cette exigence ne sera pas détaillée ici.

Documentation relative à la SAC :

Le Règlement (UE) 2017/745 exige désormais qu'une section entière soit consacrée à la SAC.

La première étape consiste à mettre en place un plan de SAC comprenant différentes phases : collecte des données techniques et cliniques, enregistrement et analyse de ces données, mesures correctives ou préventives, etc.

La seconde étape est l'élaboration des rapports de surveillance, périodiques ou non, contenant les données requises suivant la classe de risque du dispositif médical.

Cette évolution réglementaire se traduit par différents enjeux pour les fabricants.

Tout d'abord, un enjeu de sécurité et de performance, car la SAC va permettre de déterminer les effets secondaires et indésirables inconnus du dispositif médical. Le fabricant pourra ainsi prendre les mesures correctives nécessaires.

Un autre enjeu est lié au fait que le règlement exige qu'un système de SAC fasse partie intégrante du SMQ du fabricant. La planification de la surveillance doit donc être anticipée et préparée.

Enfin, l'enjeu économique peut être particulièrement important pour les dispositifs à classe de risque élevée, la périodicité de revue des rapports obligeant le fabricant à rassembler et analyser une quantité importante de données chaque année.

Les fabricants doivent donc concevoir et mettre en œuvre un nouveau plan de SAC comprenant au minimum les éléments suivants [1] :

- Un processus proactif et systématique documenté de collecte des informations à partir des sources de données identifiées (informations concernant les incidents, informations publiques concernant des dispositifs similaires, etc) ;
- Une description des méthodes utilisées pour évaluer et interpréter les données recueillies ;
- Une explication du raisonnement utilisé pour la réévaluation continue de l'analyse bénéfique/risque et de la gestion des risques ;
- Le détail des méthodes de collecte et d'examen des réclamations et d'analyse des tendances ;
- Les procédures de communication avec les AC et les ON ;
- Les méthodes de traçage des dispositifs à la suite de réclamations ou d'événements indésirables concernant ces produits.

Le plan de SAC comprend également le plan de SCAC, précisant les méthodes et les procédures à suivre pour collecter et évaluer de manière proactive des données cliniques dans le but [1] :

- De confirmer la sécurité et les performances du DM pendant toute sa durée de vie prévue ;
- D'identifier les effets secondaires inconnus jusqu'alors et de surveiller ces effets et les contre-indications ;
- D'identifier et d'analyser les risques émergents sur la base d'éléments de preuve concrets ;

- De garantir le caractère constamment acceptable du rapport bénéfice/risque ;
- D'identifier toute mauvaise utilisation systématique ou toute utilisation hors destination éventuelle du DM en vue de vérifier l'adéquation de la destination.

Les résultats de la SAC doivent ensuite être documentés dans un rapport, appelé rapport sur la SAC pour les DM de classe I, ou PSUR pour les DM de classe IIa et supérieure (**Tableau 4**).

L'objectif de ces rapports est de fournir aux AC ou à l'ON un aperçu rapide des activités de post-commercialisation, en particulier de la mise en œuvre du plan, des données collectées, des conclusions et des actions prises.

Tableau 4 : Synthèse sur le rapport de surveillance après commercialisation et le rapport périodique actualisé de sécurité

	DM de classe I	DM de classes IIa, IIb et III
Rapport à fournir	Rapport de SAC	PSUR
Références réglementaires	Article 85 du Règlement (UE) 2017/745	Article 86 du Règlement (UE) 2017/745
Contenu	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse des résultats du SAC ; - Conclusion de l'analyse des données de SAC ; - Description et justification de toute mesure corrective ou préventive prise. 	<ul style="list-style-type: none"> - Synthèse des résultats du SAC ; - Conclusion de l'analyse des données de SAC ; - Description et justification de toute mesure corrective ou préventive prise ; - Conclusions sur la détermination du rapport bénéfice/risque ; - Principales constatations du SCAC ; - Volume des ventes du dispositif, estimation de la taille et autres caractéristiques de la population utilisant le dispositif et fréquence d'utilisation du dispositif (si possible).
Périodicité de mise à jour	Selon les besoins	Classe IIa : selon les besoins, et au minimum tous les deux ans
		Classes IIb et III : selon les besoins, et au minimum une fois par an
Communication à l'ON et aux AC	Mis à disposition des AC sur demande	Classe III et implantables : PSUR communiqué à l'ON et mis à disposition des AC via Eudamed
		Autres classes : mis à disposition de l'ON, et, sur demande, des AC

Section 3 : Nouvelles informations devant être fournies par le fabricant

Résumé des Caractéristiques de Sécurité et des Performances Cliniques :

L'article 32 du Règlement (UE) 2017/745 exige que les fabricants établissent désormais un RCSPC pour les dispositifs implantables et les dispositifs de classe III autres que les dispositifs sur mesure ou les dispositifs faisant l'objet d'une investigation. Certains implants, listés dans ce même article, comme les vis, les plaques ou les broches, sont exemptés de cette obligation.

Le contenu minimal du RCSPC est décrit à l'article 32 du règlement et comprend les éléments suivants :

- L'identité du dispositif et du fabricant ;
- Une description du dispositif ;
- La destination du dispositif ainsi que ses éventuelles indications et contre-indications, et les populations cibles ;
- Les alternatives diagnostiques ou thérapeutiques possibles ;
- La référence aux normes harmonisées et aux spécifications communes appliquées ;
- Le résumé de l'évaluation clinique et les informations pertinentes sur le SCAC ;
- Le profil et la formation suggérés des utilisateurs ;
- Des informations sur les risques résiduels et les précautions.

Le GCDM a publié un guide à l'attention des fabricants et des ON au sujet du RCSPC [17].

Ce guide fournit des recommandations concernant la structure et le contenu de celui-ci et constitue un outil pour les fabricants devant mettre en place cette documentation.

Le RCSPC devra être validé par l'ON et sera un élément constitutif de la DT. Il sera également destiné à être communiqué au public par l'intermédiaire de la base de données Eudamed et devra donc être rédigé afin d'être compréhensible par les utilisateurs et les patients.

Carte d'implant :

Dans le cas des dispositifs implantables (à l'exception de quelques dispositifs comme par exemple les sutures, les couronnes dentaires et les vis), les fabricants doivent communiquer aux patients certaines informations essentielles sur une carte d'implant fournie avec le dispositif.

Selon l'article 18 du règlement, la carte d'implant doit contenir les informations permettant d'identifier le dispositif, notamment le nom de celui-ci, le numéro de série, le numéro de lot, l'IUD, le modèle du dispositif, ainsi que le nom, l'adresse et le site internet du fabricant.

Ce document étant destiné au patient, il est important qu'il soit écrit de manière à être facilement compréhensible. De plus, la carte d'implant représente une partie de l'étiquetage qui doit être intégré dans la DT, et doit être mise à jour le cas échéant.

Les fabricants concernés par cette nouvelle exigence peuvent s'appuyer sur le guide publié par le GCDM dédié à ce sujet afin de définir leur système de carte d'implant [18].

CINQUIÈME PARTIE : MISE À NIVEAU DU SYSTÈME DE MANAGEMENT DE LA QUALITÉ SELON L'ISO 13485:2016

Chapitre 1 : La norme ISO 13485 et son évolution

Section 1 : Généralités sur la norme ISO 13485

La norme ISO 13485 « Dispositifs médicaux - Systèmes de management de la qualité - Exigences à des fins réglementaires » est une norme internationalement reconnue établissant les exigences relatives à un SMQ propre au secteur des dispositifs médicaux.

Un SMQ désigne les actions mises en place par un organisme souhaitant avoir une démarche qualité ou d'amélioration continue avec l'objectif d'augmenter la qualité de son organisation et de sa production.

Ce système s'appuie sur le cycle PDCA ou Roue de Deming (Planifier - Réaliser - Vérifier - Agir), une méthode de management en quatre étapes utilisée dans les entreprises pour la maîtrise et l'amélioration continue des processus et des produits (**Figure 6**).

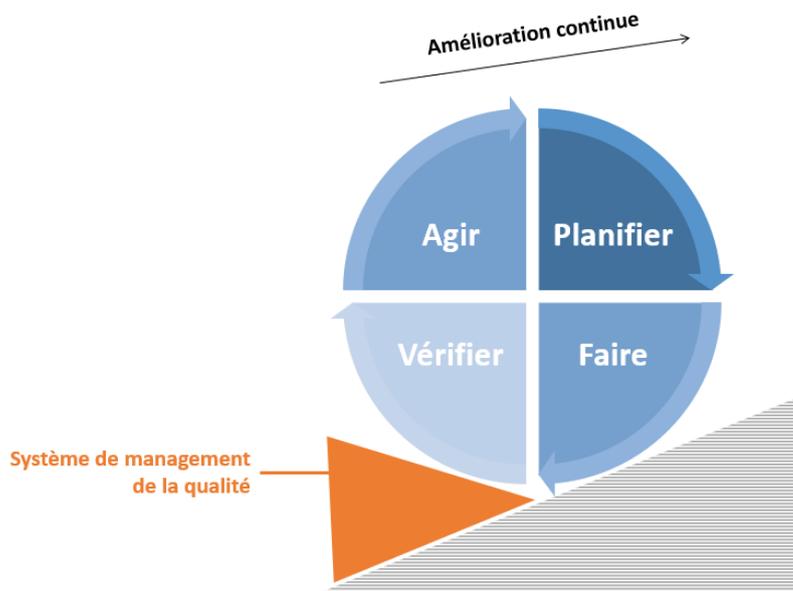


Figure 6 : Roue de Deming

La norme 13485, bien qu'indépendante, s'appuie sur la norme ISO 9001 « Systèmes de management de la qualité – Exigences », cette dernière étant très largement utilisée, notamment dans le secteur pharmaceutique.

La norme 13485 est conçue pour être utilisée tout au long du cycle de vie du dispositif médical, de sa conception à sa post-production, comprenant sa mise hors service et son élimination finale, et vise à faciliter l'harmonisation internationale des exigences réglementaires pour les SMQ des organismes impliqués dans une ou plusieurs étapes du cycle de vie d'un DM. Cette norme permet à un fabricant de concevoir un SMQ établissant et garantissant le maintien de l'efficacité de ses processus.

En outre, la certification à cette norme reflète l'engagement du fabricant à maintenir une amélioration continue et donne à ses clients un gage de confiance quant à sa capacité à commercialiser des produits à la fois efficaces et sûrs.

Comme toutes les normes, elle est d'application volontaire et non obligatoire, cependant, cette norme est particulière puisque comme son titre l'indique - "à des fins réglementaires"- elle décrit un système de management conçu pour se conformer à la réglementation. Par conséquent, il est difficile d'imaginer un fabricant de dispositifs médicaux n'appliquant pas cette norme.

Section 2 : Evolutions de la norme ISO 13485 [19]

Toutes les normes ISO sont réexaminées régulièrement par les comités techniques en vue de leur révision éventuelle pour s'assurer qu'elles conservent toute leur pertinence pour le marché.

Les fondements de la norme ont débuté en 1993, lorsque la norme européenne EN 46001 est née sous le titre « Systèmes de qualité. Dispositifs médicaux. Exigences particulières pour l'application de la norme EN ISO 9001 ». Cette norme a ensuite servi de base au développement de la norme internationale ISO 13485, dont la première édition a été élaborée en 1996.

Quatre années plus tard, le Comité Européen de Normalisation (CEN) a unifié la version européenne avec la version internationale, l'EN ISO 13485, remplaçant désormais la précédente norme EN 46001.

Il est important de noter que si la norme existe en deux versions, une version internationale et une version européenne, les exigences sont absolument identiques entre ces deux versions. L'EN ISO 13485 complète l'ISO avec ses annexes Z, faisant le lien entre les exigences réglementaires et les réponses apportées par la mise en application de la norme.

En 2003, la norme internationale ISO 13485 a fait l'objet d'une révision majeure.

La version européenne a connu une révision en 2012, portant uniquement sur les annexes Z, afin d'harmoniser par rapport aux trois directives européennes associées au secteur médical (93/42/CEE sur les DM, 98/79/CE sur les DMDIV, 90/385/CEE sur les DMIA).

La version actuelle de la norme ISO 13485 a été publiée en mars 2016, suivie par la version européenne en avril. Cette révision tient compte de l'évolution des pratiques en matière de SMQ, reflétant l'évolution technologique des dispositifs médicaux ainsi que les changements relatifs aux attentes et aux exigences réglementaires. Ces révisions permettent de s'assurer que la norme reste compatible avec d'autres normes relatives aux systèmes de management, notamment la nouvelle version de la norme ISO 9001.

Chapitre 2 : Composition et approche de la norme ISO 13485

Section 1 : Contenu de la norme ISO 13485

La norme ISO 13485:2016 se décompose en huit sections [20] :

- La section 1 présente le domaine d'application de la norme ;
- La section 2 relève l'importance de s'appuyer sur les principes de la norme ISO 9000:2015 pour l'application de la norme ISO 13485:2016 ;
- La section 3 détaille les termes et définitions s'appliquant à la norme ;
- La section 4, intitulée « Système de management de la qualité », définit les éléments indispensables à la mise en place et l'entretien d'un SMQ efficace. Les exigences liées au système, comme la préparation d'un manuel qualité et d'une politique qualité, la mise en place de processus et d'indicateurs qualité, la maîtrise des documents du système qualité et de leur intégrité y sont précisées ;
- La section 5, intitulée « Responsabilité de la direction », insiste sur le rôle de la direction dans la mise en œuvre et le maintien d'un SMQ efficace. La direction doit participer activement à la planification de la qualité et s'assurer que la politique qualité est communiquée et comprise au sein de l'entreprise. Cette section traite également des exigences spécifiques à la réalisation des revues de direction périodiques du SMQ, spécifiant notamment la fréquence de ces revues, leur objectif et les résultats attendus ;
- La section 6, intitulée « Management des ressources », détaille les exigences relatives à la mise à disposition des ressources, notamment les ressources humaines (par exemple, modalités de formation et définition des compétences du personnel), les ressources matérielles comme les infrastructures, et les ressources environnementales adaptées au type de dispositif fabriqué. Par exemple, les ressources environnementales nécessaires sont différentes pour la fabrication d'un dispositif stérile. Cette section insiste notamment sur l'importance de définir les exigences du poste de chaque employé et de garantir une bonne tenue des dossiers de formation ;
- La section 7, intitulée « Réalisation du produit », traite de toutes les exigences relatives à la fabrication du produit, des besoins des clients jusqu'à la conception et le développement, la production et la prestation de service. Cette section s'intéresse également à la validation et l'entretien des équipements, et à la gestion des risques, notamment l'évaluation, l'analyse et la réduction des risques ;

- La section 8, intitulée « Mesurage, analyse et amélioration », décrit les activités nécessaires pour garantir l'efficacité du SMQ. L'analyse des données, le traitement des réclamations et événements indésirables, la détection de produits non conformes, la mise en place d'actions correctives et préventives (CAPA), la réalisation d'audits internes ou encore la surveillance et la mesure des processus sont traités dans cette section.

Section 2 : Approche de la norme ISO 13485

La norme 13485:2016 repose sur une approche du management de la qualité fondée sur les processus.

Selon la norme, toute activité recevant un élément d'entrée et le transformant en élément de sortie peut être considérée comme un processus, l'élément de sortie d'un processus constituant souvent l'élément d'entrée du processus suivant [20].

La détermination de tous les processus de l'entreprise, de leurs éléments entrants et de leurs éléments sortants est la première étape de l'approche processus. Ces processus, ainsi que leurs séquences et interactions peuvent être représentés à travers une cartographie des processus.

Une fois tous les processus de l'entreprise identifiés, il est nécessaire de définir pour chacun :

- Les éléments d'entrée et éléments de sortie ;
- Les critères et méthodes nécessaires pour obtenir les résultats planifiés et maintenir l'efficacité de ces processus ;
- Les activités principales ;
- Les ressources nécessaires pour assurer l'efficacité du fonctionnement et de la maîtrise de ces processus.

La cartographie des processus (**Figure 7**) permet d'avoir une vision globale du fonctionnement de l'entreprise, et permet, pour le personnel, d'avoir une meilleure compréhension du fonctionnement de l'entreprise. Elle met en évidence les objectifs de l'entreprise et le rôle de tout le personnel, mais facilite également le pilotage global de l'entreprise, chaque processus étant dirigé et surveillé par son propre pilote. Le plus souvent les rôles de pilotes de processus sont attribués aux membres de la direction ou aux responsables de service, mais il peut s'agir d'autres personnes.

De façon pratique, le pilotage d'un processus consiste principalement à :

- Vérifier le bon fonctionnement du processus et la bonne utilisation des ressources ;
- Suivre les indicateurs du processus ;
- Suivre l'état d'avancement de l'atteinte des objectifs qualité ;
- Proposer des actions d'amélioration, s'assurer de leur mise en œuvre et vérifier leur efficacité.

Les processus sont souvent regroupés en trois catégories :

- Les processus de réalisation, qui contribuent directement à la réalisation du produit (notamment la conception et le développement, la fabrication et la livraison du produit) ;
- Les processus de management, contribuant à la détermination des stratégies, de la politique qualité et au déploiement des objectifs à travers tous les processus de l'entreprise. Ils permettent le pilotage des processus et la mise en œuvre des actions d'amélioration ;
- Les processus support, participant au bon fonctionnement des autres processus en leur apportant les ressources nécessaires (par exemple ressources humaines, ressources matérielles, maintenance des équipements).

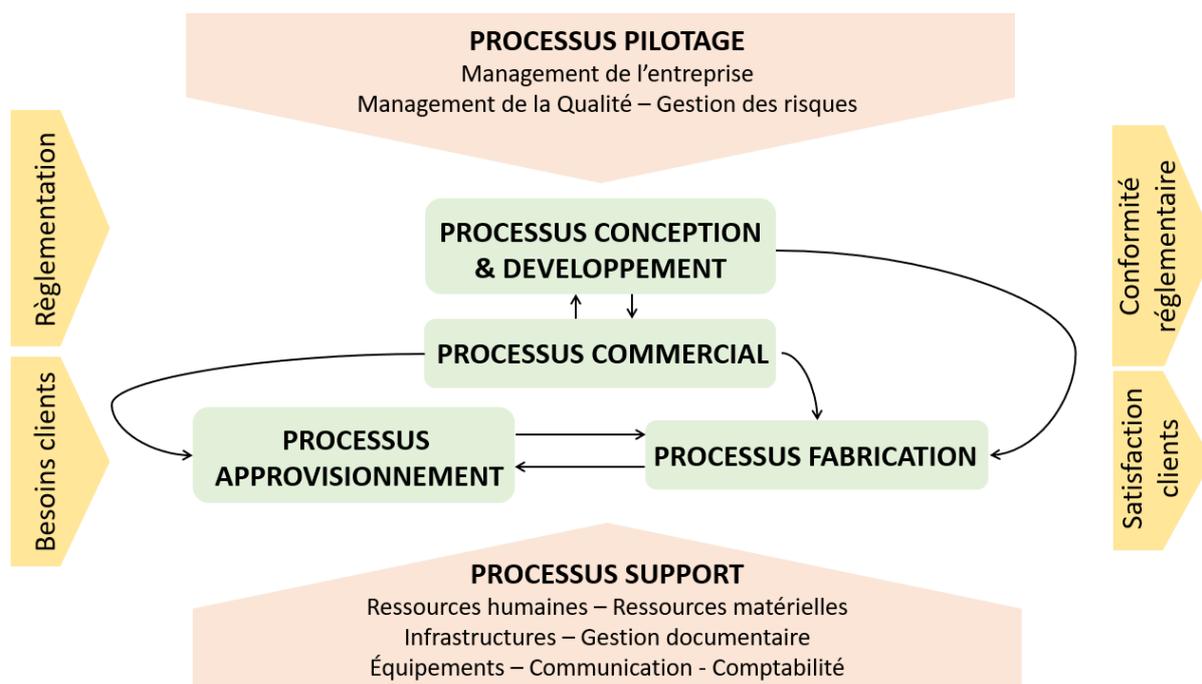


Figure 7 : Exemple de cartographie des processus

La maîtrise des processus nécessaires au système qualité doit reposer sur une approche fondée sur les risques. L'approche par les risques est une nouveauté de la norme ISO 13485:2016, un risque étant, au sens de la norme, la « combinaison de la probabilité d'un dommage et de sa gravité ».

La norme demande aux fabricants de dispositifs médicaux, ainsi qu'à leurs fournisseurs et sous-traitants, d'identifier les risques liés à leurs activités et d'y répondre par la mise en œuvre d'actions proportionnées.

L'approche de la gestion des risques exigée par la norme 13485 est donc assez vaste, puisque celle-ci ne s'intéresse pas seulement à la sécurité du dispositif mais à tous les risques liés aux processus du SMQ, comprenant également le respect des exigences réglementaires, la conformité du système de management de l'entreprise ou la satisfaction des exigences client.

Cette notion d'approche par les risques apparaît de manière explicite dans la norme concernant les points suivants :

- La maîtrise des processus du SMQ : chaque organisme doit donc évaluer les risques associés à ses processus et mettre en place les actions nécessaires pour éviter ces risques ;
- La maîtrise des processus externalisés : les activités confiées à une tierce partie doivent être maîtrisées de façon proportionnée au niveau de risque lié à l'activité ;
- La validation des logiciels utilisés doit être réalisée de manière proportionnée aux risques associés à l'utilisation de ceux-ci ;
- Les ressources humaines : la méthodologie utilisée pour vérifier l'efficacité doit être proportionnée au risque associé au travail pour lequel la formation ou toute autre action est fournie ;
- L'achat et la vérification du produit acheté (le traitement du non-respect des spécifications d'achat avec le fournisseur) : cette activité doit également être proportionnée au type de produit acheté ;
- Les CAPA : celles-ci doivent être proportionnées aux effets des problèmes et non conformités rencontrés.

Il est donc nécessaire d'évaluer les différents niveaux de risques potentiellement rencontrés, et ce au minimum pour chacune des activités ci-dessus, afin de justifier d'une approche proportionnée à ces risques. L'évaluation de ces risques peut être réalisée selon la méthodologie

exposée dans la norme ISO 14971 « Dispositifs médicaux - Application de la gestion des risques aux dispositifs médicaux ».

Les moyens de maîtrise des risques sont classiques (par exemple validation de la production, formation des opérateurs, évaluation des fournisseurs...) et s'appuient sur des outils qualité largement reconnus comme la méthode des « 5M » (Main d'œuvre, Méthodes, Matériel, Milieu, Matière) ou le cycle PDCA (**Figure 6**).

En définitive, la mise en place d'une approche fondée sur les risques permet aux organismes une plus grande maîtrise de leurs activités, et une anticipation des risques potentiels.

Chapitre 3 : Nouvelles exigences de l'ISO 13485:2016

Même si la nouvelle version de la norme de 2016 résulte d'une révision mineure de la précédente version de la norme, de nombreux changements sont apportés afin de permettre une convergence vers les exigences réglementaires européennes.

Le premier changement majeur de cette nouvelle version de la norme est annoncé dès son titre, « à des fins réglementaires ».

L'ISO 13485:2016 prend en compte les exigences réglementaires applicables au sein du SMQ, cependant limitées dans le champ d'application de la norme aux exigences relatives au SMQ et à la sécurité et/ou aux performances du dispositif médical. Parmi celles-ci, on retrouve notamment l'IUD, l'évaluation de l'aptitude à l'utilisation ou encore la constitution du « dossier du dispositif médical », reprenant une partie de la DT (description du DM, usage prévu, étiquetage, instructions d'utilisation, spécifications, procédures de fabrication, etc).

L'application de cette norme est donc étroitement liée à celle du Règlement (UE) 2017/745.

Le deuxième changement majeur de l'ISO 13485 est constitué par son approche reposant sur la gestion des risques, concernant notamment la maîtrise des processus, la validation des applications logicielles ou encore la sélection et gestion des fournisseurs.

Cette nouveauté de la norme ayant déjà été traitée dans le chapitre précédent, elle ne sera pas plus détaillée ici.

On note également que la nouvelle version de la norme insiste sur l'importance des enregistrements, dès son paragraphe 4.1: l'organisme doit « [...] établir et conserver les enregistrements nécessaires pour démontrer la conformité à la présente Norme internationale et la conformité aux exigences réglementaires applicables » [20].

Cette exigence est répétée plusieurs fois, pour toutes les étapes du cycle de vie du DM.

De nouvelles procédures sont également exigées par rapport à la précédente version de la norme. L'organisme doit désormais documenter des procédures pour :

- La validation des applications logicielles utilisées dans SMQ ;
- Les revues de direction ;
- Le transfert de conception (entre la conception & développement, et la production) ;
- La maîtrise des modifications en conception et développement ;
- Le traitement des réclamations.

L'objet et le contenu de ces procédures seront détaillés dans un chapitre dédié.

D'autres changements sont apportés par la norme, parmi lesquels les exigences relatives à la maîtrise de la contamination pour les DM stériles, la gestion des retouches, la constitution d'un dossier de conception et développement ou encore le signalement aux autorités réglementaires.

Chapitre 4 : Système documentaire de l'entreprise

Le système documentaire de l'entreprise est représenté sous forme d'une pyramide à plusieurs niveaux, allant de la politique qualité de l'entreprise à sa réalité opérationnelle (**Figure 8**).

A noter que la documentation du SMQ est liée à la taille et au type de l'entreprise, à la complexité des processus et à la compétence du personnel.

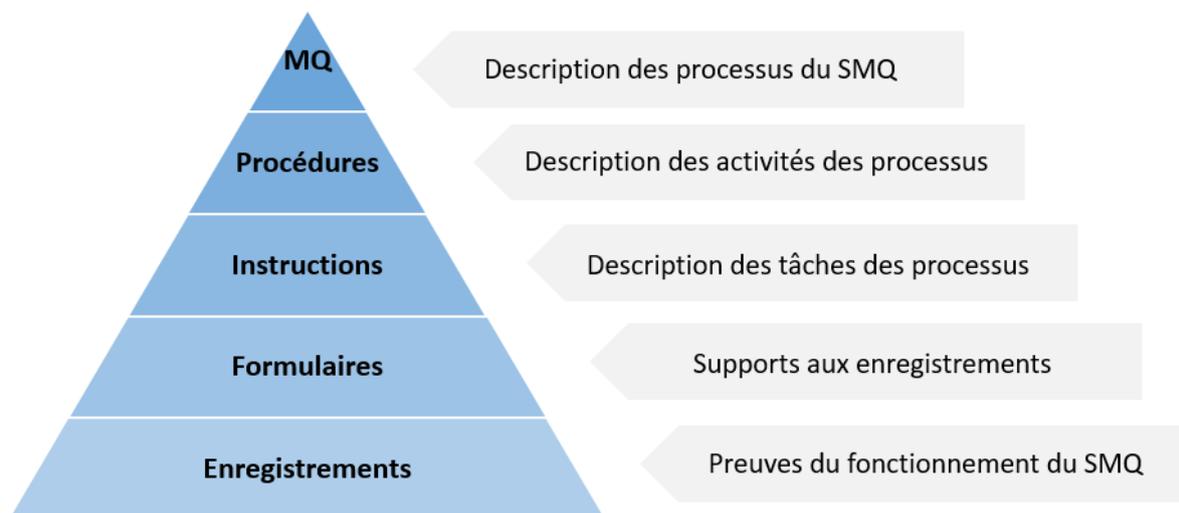


Figure 8 : Pyramide documentaire

Le Manuel Qualité, ou MQ, est une exigence de l'ISO 13485:2016. Il doit, entre autres, « donner un aperçu de la structure de la documentation employée dans le système de management de la qualité » [20]. Pour cela il décrit le domaine d'application du SMQ de l'entreprise, les procédures établies pour son fonctionnement, et la cartographie des processus.

Les procédures décrivent les activités de l'entreprise, qui sont regroupées en processus. Elles doivent détailler clairement qui doit faire quoi, faire référence à comment le faire (instruction spécifique) et définir l'enchaînement des activités.

Les instructions de travail décrivent les modes opératoires et autres documents de travail à suivre afin de mener à bien les activités de l'entreprise (une instruction peut par exemple décrire les étapes à suivre pour une opération de fabrication ou la maintenance d'un équipement).

Les formulaires servent de soutien pour la rédaction des enregistrements de l'entreprise.

Les enregistrements sont générés lors de la réalisation des activités de l'entreprise. Ils prouvent que le SMQ a correctement été mis en œuvre et assurent la traçabilité des opérations.

Tous les documents du SMQ doivent être maîtrisés et la gestion du système documentaire doit être clairement décrite au sein d'une procédure.

La procédure de gestion du système documentaire détaille :

- La rédaction, vérification et approbation des documents ;
- La diffusion des documents en vigueur ;
- La revue des documents ;
- La modification des documents ;
- L'intégrité et la lisibilité des documents ;
- La gestion des documents externes à l'entreprise ;
- Le retrait et archivage des documents périmés.

Afin de faciliter la gestion du système documentaire de l'entreprise, un tableau de bord de tous les documents qualité, comme celui présenté sur le **Tableau 5**, peut être mis en place.

Tableau 5 : Liste des documents qualité

Document	Numéro	Indice	Statut	Date d'application	Date maximale de révision	Classement		Archivage		Lien d'accès au document
						Lieu	Mode de classement	Lieu	Durée	
<i>Procédure</i>	<i>01</i>	<i>F</i>	<i>Vigueur</i>	<i>06/02/2021</i>	<i>05/02/2024</i>	<i>Service Qualité et Affaires Réglementaires</i>	<i>Papier</i>	<i>Archives</i>	<i>30 ans</i>	<i>(Lien sur le réseau de l'entreprise)</i>

Chapitre 5 : Mise à jour du Manuel Qualité

Le MQ est un document exigé par la norme ISO 13485 et le nouveau règlement des dispositifs médicaux (Annexe IX.2.2). Ce manuel a pour but de donner un aperçu de l'organisation de l'entreprise, de manière synthétique.

Le MQ est un document de communication, puisqu'il est diffusé aussi bien en interne, à tous les employés de l'entreprise, qu'en externe, que ce soit aux collaborateurs ou aux organismes réglementaires par exemple.

De manière générale, le MQ contient les éléments suivants :

- Une description de la structure documentaire du SMQ de l'entreprise, schématiquement représentée par la pyramide documentaire (**Figure 8**) ;
- Le détail des activités réalisées par l'entreprise ainsi que les activités sous-traitées, et par conséquent le domaine d'application du SMQ de l'entreprise. L'exclusion de certains points de la norme est possible, mais la justification de ces exclusions doit être documentée dans le MQ ;

- La liste des procédures documentées dans le SMQ de l'entreprise (la référence et le titre de la procédure suffisent) ;
- La cartographie des processus, représentant les interactions entre les différents processus de l'entreprise, leurs éléments d'entrée et éléments de sortie ;
- Les définitions et abréviations utilisées dans le MQ si celui-ci fait référence à un vocabulaire spécifique (pour rappel, ce manuel doit être compris par tous) ;
- La Politique Qualité, définissant les axes stratégiques de l'entreprise afin de diriger cette dernière et de définir ses objectifs. C'est un engagement que l'entreprise prend auprès de ses collaborateurs et de ses parties prenantes. Il est important de souligner que la Politique Qualité doit être rédigée par la Direction, afin de démontrer son engagement dans l'application du SMQ, et l'adéquation des objectifs fixés avec la vision de l'entreprise ;
- Un organigramme de l'entreprise ;
- La liste des réglementations et normes appliquées par l'entreprise (toutes les normes ne doivent pas être citées, mais les principales utilisées pour le fonctionnement du SMQ).

La liste ci-dessus n'est pas exhaustive, d'autres éléments pourront évidemment être ajoutés selon les choix de l'entreprise.

Cependant, il est important de prendre en compte le fait que le MQ doit rester synthétique, simple à comprendre et facile à lire. De plus, il faut veiller à la mise à jour du manuel et le soumettre à une procédure de gestion documentaire.

Par son contenu, le MQ fait donc partie des documents du SMQ de l'entreprise à mettre à jour avant l'entrée en application de la nouvelle version de la norme ISO 13485 et du Règlement (UE) 2017/745. Les nouvelles exigences liées à ces deux textes doivent être intégrées aux références normatives et réglementaires du système qualité, listées dans le MQ.

La politique qualité de l'entreprise doit également refléter la prise en compte de ces nouvelles exigences, impactant les processus, leurs éléments d'entrée et éléments de sortie. La cartographie des processus sera donc revue en conséquence.

Les nouvelles procédures exigées par la révision de la norme seront également ajoutées à la liste des procédures documentées dans le SMQ de l'entreprise.

Chapitre 7 : Mise à jour des procédures

Section 1 : Mise en place et structure d'une procédure

Comme nous l'avons vu précédemment, la révision de la norme ISO 13485 insiste sur l'établissement de procédures documentées pour un large nombre d'activités, impliquant la mise en place de nouvelles procédures dans le SMQ de l'entreprise.

Avant toute chose, il est important de bien comprendre les différentes étapes du cycle de vie d'une procédure (**Figure 9**), ainsi que la structure générale de ce document qualité.

Pour rappel, une procédure a pour but de spécifier la façon d'effectuer une activité ou un processus et doit, pour être utilisée de façon efficace, répondre aux critères suivants :

- Être adaptée au terrain et aux utilisateurs auxquels elle est destinée ;
- Être simple d'utilisation et permettre une compréhension rapide ;
- Répondre aux questions essentielles : « Qui ? Quoi ? Comment ? ».

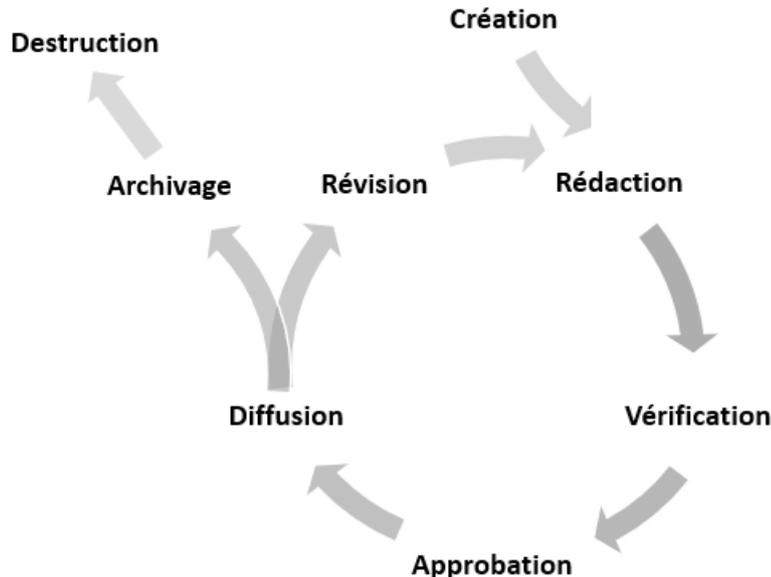


Figure 9 : Cycle de vie d'une procédure

Le cycle de vie d'une procédure débute par sa création, pour donner suite à la détection du besoin d'un document.

La première étape consiste à décrire la manière d'effectuer l'activité dont il sera question dans la procédure, de préférence en groupe et avec le personnel effectuant cette activité. En effet, afin de rédiger une procédure utile et efficace, il est important d'impliquer les utilisateurs de la procédure dès le début de son cycle de vie.

La deuxième étape est la rédaction de la procédure, débutant par l'attribution d'une référence unique au document, selon le système documentaire établi par l'entreprise. Cette étape est menée par le « rédacteur » qui est responsable du contenu de la procédure, laquelle doit être rédigée selon le format choisi et décrit dans la procédure de gestion documentaire.

La procédure fait ensuite l'objet d'une vérification par une personne concernée par le document afin de vérifier sa cohérence, de l'améliorer en y apportant des commentaires et de s'assurer de l'exactitude du contenu par rapport au terrain.

L'étape suivante est l'approbation de la procédure par le rédacteur, le vérificateur et un approbateur. L'approbateur va s'assurer de la clarté du contenu de la procédure et de sa cohérence avec les autres documents et les exigences réglementaires applicables. Par sa signature, il autorise la mise en application et la diffusion du document. L'approbateur peut être un responsable opérationnel ou bien le responsable qualité par exemple.

Une fois la procédure vérifiée et approuvée, celle-ci peut maintenant être diffusée au personnel concerné, qui doit être formé à son utilisation. Une trace écrite permet d'impliquer le personnel et de prouver cette formation. La procédure est introduite sur les lieux de travail afin d'être consultable à tout moment par le personnel.

Dans le cas où une version précédente de la procédure existait, celle-ci doit être archivée selon la méthode choisie par l'entreprise, et également retirée des postes de travail auxquels elle se trouvait. Une fois la durée d'archivage atteinte, elle sera finalement détruite.

Le responsable de la procédure doit par la suite la tenir à jour en fonction des évolutions de l'activité, des améliorations détectées, ou autre.

Lorsque la procédure nécessite une **révision**, le cycle ci-dessus recommence.

L'ensemble des procédures du SMQ suivent généralement le même format, en commençant par:

- Le titre de la procédure ;
- Sa référence ;
- Sa révision/version ;
- Sa date de création ou de modification.

Le format choisi pour les procédures du SMQ doit être détaillé dans la procédure de gestion du système documentaire.

Le format de la date doit également être précisé afin d'éviter les confusions vis-à-vis des autres formats internationaux. Il convient également de toujours inclure sur les documents qualité le nombre de pages au format *[numéro de page / nombre de pages]* afin de garantir l'intégrité du document.

Il est important de noter que toutes les informations citées ci-dessus doivent apparaître sur chaque page de la procédure, dans l'en-tête et le bas de page du document.

Le contenu d'une procédure reprend ensuite :

- L'approbation de la procédure, avec l'identification du rédacteur, du vérificateur et de l'approbateur du document ;
- L'historique des modifications du document décrivant les changements apportés par chaque révision de celui-ci. Dans la procédure, les changements peuvent être clairement identifiés, en couleur par exemple, afin d'aider dans la rédaction d'une nouvelle version ;
- Le but et l'objectif de la procédure ;
- Le champ d'application de la procédure ;
- Le responsable de la procédure, qui sera notamment chargé de maintenir à jour le document ;
- Les différentes définitions et abréviations utilisées dans la procédure ;
- Les réglementations et normes utilisées dans la procédure (par exemple pour la procédure de gestion des risques, la norme ISO 14971 pourra être citée) ;

- La liste des documents liés à la procédure, peuvent être une autre procédure, ou bien des enregistrements découlant de l'activité décrite par la procédure (**Figure 8**). Cela permet d'avoir un lien entre les différents documents du SMQ et de pouvoir évaluer plus facilement l'impact d'une modification apportée à une procédure sur les autres documents du SMQ ;
- Et enfin la description du processus, qui peut être représentée par un logigramme ou un schéma afin de faciliter sa compréhension.

Section 2 : Nouvelles procédures exigées par la norme ISO 13485:2016

Validation des applications logicielles :

L'ISO 13485:2003 exigeait seulement de valider les logiciels utilisés dans les processus de production. Il n'était donc pas nécessaire de valider les logiciels utilisés dans tout autre processus ou dans le système de management de la qualité.

La version 2016 de la norme ajoute de nouvelles exigences concernant les logiciels utilisés dans le SMQ, et l'obligation de documenter des procédures pour la validation de ces derniers.

La procédure de validation des applications logicielles s'applique à tous les logiciels utilisés dans l'entreprise, qu'ils soient développés en interne ou achetés, pour les activités telles que : production, conception et développement, validation de procédés, gestion de la documentation, surveillance et mesure, prestation de service, ou encore gestion des signatures électroniques.

Cette procédure est souvent rédigée par le responsable informatique et doit traiter de :

- La validation des applications logicielles avant leur première utilisation ;
- La revalidation en cas de modification du logiciel ou de l'application ;
- L'approche proportionnée au risque associé à l'utilisation ;
- La conservation des enregistrements.

En effet, les logiciels ayant de plus en plus de responsabilités, il est nécessaire de les valider en conséquence.

Cependant, tous les logiciels ne nécessitent pas une validation, parmi lesquels par exemple les logiciels administratifs ne faisant pas partie du SMQ. Une analyse des risques liés aux logiciels

permet de déterminer une approche proportionnée aux risques d'utilisation des différents logiciels de l'entreprise, et ainsi de déterminer ceux devant être validés.

La liste des applications logicielles validées par l'entreprise doit être conservée et tenue à jour.

Revue de direction :

La revue de direction était déjà une exigence de la version de 2003 de la norme, mais désormais, selon la nouvelle version de la norme, l'entreprise doit documenter une procédure relative à celle-ci.

Les revues de direction sont des réunions organisées par la Direction afin de faire le point sur le SMQ mis en œuvre par l'entreprise, et s'assurer que celui-ci est toujours adapté et efficace. Cette revue se tient « à des intervalles planifiés documentés » [20], le plus souvent une fois par an. A noter qu'une fréquence trop importante rendra difficile le suivi de la mise en œuvre des actions décidées.

La procédure relative à la revue de direction comprend la planification des revues (les intervalles planifiés et participants), les éléments d'entrée et de sortie de la revue, les données enregistrées dans le compte-rendu de la revue de direction.

Les éléments d'entrée de la revue de direction sont plus nombreux que dans la version de 2003, et comprennent en particulier les informations provenant du traitement des réclamations, des signalements aux autorités réglementaires, de la surveillance et de la mesure des processus et du produit, et des exigences réglementaires applicables nouvelles ou révisées.

Les éléments de sortie sont classiques, avec notamment les « décisions et actions relatives à l'amélioration nécessaire au maintien de la pertinence, de l'adéquation et de l'efficacité du système de management de la qualité et de ses processus » et « aux changements nécessaires pour répondre aux exigences réglementaires nouvelles ou révisées » [20].

Le compte-rendu est souvent rédigé par le Responsable Qualité et Affaires Réglementaires. Il comprend les données d'entrée de la revue, précise les résultats et leur analyse, les décisions prises, les actions, les délais, les responsables des actions décidées et les moyens mis en œuvre.

Les actions décidées en revue de direction sont ensuite intégrées au plan qualité de l'entreprise pour un suivi efficace.

Transfert de la conception et du développement :

Le transfert de la conception et du développement est un nouveau paragraphe dans la norme, et correspond au transfert des éléments de sortie de la conception et du développement vers la production.

Cette section a été ajoutée afin de garantir que les spécifications attribuées au dispositif médical ainsi qu'au procédé de fabrication lors des étapes de développement sont adaptées à une production à l'échelle industrielle.

La version de 2016 de la norme exige une procédure documentant le transfert de la conception et du développement, celle-ci pouvant toutefois être intégrée dans la procédure générale de conception et développement.

L'objectif de cette procédure est de décrire les moyens mis en œuvre afin de permettre le passage de la conception à la fabrication efficace, c'est-à-dire les moyens afin de vérifier :

- Les spécifications matières et produits finis ;
- Les méthodes de fabrication ;
- Les outillages de fabrication.

Les résultats et les conclusions du transfert de la conception et du développement doivent être enregistrés.

Maîtrise des modifications en conception et développement :

La nouvelle version de la norme exige également une procédure documentant la maîtrise des modifications en conception et développement. Celle-ci peut être intégrée à la procédure générale de conception et développement, ou à la procédure de maîtrise des modifications (« *change control* ») du SMQ si la méthodologie utilisée est similaire.

L'objectif de cette procédure est de décrire les moyens mis en œuvre afin d'évaluer les conséquences de la modification survenant au cours de la conception sur la fonction, les performances, l'aptitude à l'utilisation, la sécurité du dispositif médical et les exigences réglementaires qui lui sont applicables.

Les modifications de la conception et du développement doivent être revues, vérifiées, validées et approuvées avant leur mise en œuvre.

Les enregistrements de ces modifications, leur revue ainsi que toutes les actions nécessaires doivent être conservés.

Traitement des réclamations :

Le recueil et la surveillance de la satisfaction du client sont une des mesures de l'efficacité du SMQ. La procédure de traitement des réclamations peut éventuellement être regroupée avec la procédure de matériovigilance.

Cette procédure doit décrire le processus de traitement des réclamations clients dans des délais appropriés et conformément aux exigences réglementaires applicables :

- Définition des modalités d'enregistrement des réclamations ;
- Description des modalités d'analyse de la réclamation (type de réclamation, gravité, délai de traitement) ;
- Description des modalités et responsabilités concernant l'expertise de la réclamation aux différentes étapes de la réalisation (production, contrôle qualité, libération de lots, etc), comprenant l'analyse de la cause de la réclamation ;
- Définition des actions à mettre en œuvre ;
- Définition des modalités de réponse au réclamant et de signalement aux AC et/ou à l'ON si applicable (possibilité de renvoi à une procédure dédiée) ;
- Définition des conditions d'archivage des réclamations.

Un arbre de décision sous forme de logigramme peut être intégré à la procédure afin de représenter schématiquement les différentes étapes de ce processus et identifier les enregistrements et formulaires correspondants.

Section 3 : Procédures liées aux exigences du Règlement (UE) 2017/745

Le Règlement (UE) 2017/745 décrit également des exigences en matière de SMQ. Ces exigences sont détaillées à l'article 10.9 du texte, selon lequel les fabricants doivent établir, documenter, appliquer, maintenir, mettre à jour et améliorer en permanence un système de gestion de la qualité qui garantit la conformité avec le règlement, proportionné à la classe et au type de dispositif.

Les nouvelles exigences introduites par le Règlement (UE) 2017/745 pour les fabricants sont donc également à intégrer dans le SMQ sous forme de procédures, comprenant notamment :

- Une procédure de mise en œuvre du système d'IUD ;
- Une procédure d'enregistrement et de communication de données aux AC via la base de données Eudamed ;
- Une procédure décrivant la stratégie de conformité réglementaire et l'élaboration de la DT;
- Une procédure d'évaluation et d'investigation cliniques ;
- Une procédure pour la SAC formalisant la collecte des données sur les dispositifs et précisant l'élaboration des rapports périodiques actualisés de sécurité ;
- Une procédure couvrant les activités de vigilance (notification des incidents graves ou de non-conformités potentielles).

Cette liste n'est pas exhaustive, et de nombreuses autres procédures devront également être revues afin de se conformer au nouveau règlement.

CONCLUSION

Le secteur du dispositif médical est un secteur un peu particulier dont l'environnement réglementaire subit actuellement des changements majeurs, avec l'entrée en application du Règlement (UE) 2017/745 le 26 mai 2021.

Ce nouveau règlement, qui remplace la Directive 93/42/CEE appliquée depuis presque vingt-cinq ans, introduit de nombreuses exigences, entraînant de lourds impacts pour les acteurs du dispositif médical et en particulier les fabricants, que ce soit aux niveaux organisationnel, économique, ou sur les produits eux-mêmes.

Les enjeux sont de taille pour les fabricants de dispositifs médicaux, qui disposent de peu de temps afin d'appréhender et appliquer cette nouvelle réglementation. Ainsi, il est important que les fabricants profitent de la période de transition établie afin d'anticiper et de planifier une stratégie pour la mise en place des nouvelles exigences introduites par le règlement, en tenant compte notamment de la classe de risque de leurs dispositifs médicaux, des paramètres intrinsèques à l'entreprise et de la durée de validité des certificats délivrés conformément à la directive.

Les fabricants doivent prévoir un travail conséquent concernant la mise à jour de la documentation technique existante de leurs dispositifs médicaux, le Règlement (UE) 2017/745 renforçant de nombreuses exigences et introduisant une documentation technique dédiée à la surveillance après commercialisation. Dans le cas des dispositifs à classe de risque élevée ou des dispositifs implantables, de nouveaux éléments sont également à mettre en place, comme le résumé des caractéristiques de sécurité et de performances cliniques ou la carte d'implant.

Une autre étape majeure de la mise en place du nouveau règlement consiste en la mise à niveau du système de management de la qualité de l'entreprise. En effet, l'adéquation de celui-ci avec les nouvelles exigences européennes doit être examinée, et les procédures documentant les nouvelles activités du fabricant liées au règlement doivent y être intégrées.

En conclusion, le Règlement (UE) 2017/745 assurera une harmonisation des exigences entre les États membres, ainsi qu'une transparence et une traçabilité accrue des dispositifs médicaux, renforçant ainsi la sécurité des patients.

Cependant, la forte hausse des exigences réglementaires, les lourdes conséquences économiques entraînées par celles-ci et le nombre limité d'organismes notifiés peuvent

constituer un risque pour l'industrie du dispositif médical. Il est donc à craindre que des dispositifs soient retirés du marché ou qu'ils ne soient pas commercialisés. Les années à venir seront par conséquent déterminantes pour l'avenir du secteur du dispositif médical en Europe.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Parlement Européen & Conseil de l'Union Européenne. (2017, 5 mai). *Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux*. EUR-Lex.
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32017R0745>
- [2] Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales. (2021, 25 mars). *Panorama des entreprises du dispositif médical en 2019*. Snitem.
<https://www.snitem.fr/publications/guides-et-documents-de-referance/panorama-2019/>
- [3] Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. (2021, 22 février). *Actualité - Décision du 19/02/2021 Portant suspension de mise sur le marché à titre gratuit ou onéreux, de distribution, d'exportation, de publicité et d'utilisation des dispositifs médicaux dénommés « spray nasal COV-Defense » et « spray nasal Biokami » fabriqué...* ANSM. <https://ansm.sante.fr/actualites/decision-du19-02-2021-portant-suspension-de-mise-sur-le-marche-a-titre-gratuit-ou-onereux-de-distribution-dexportation-de-publicite-et-dutilisation-des-dispositifs-medicaux-denommes-spray-nasal-cov-defense-et-spray-nasal-biokami-fabrique>
- [4] Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. (2019, 21 mars). *Information de sécurité - Retrait du marché de dispositifs médicaux de la société Pan Medical*. ANSM. <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/retrait-du-marche-de-dispositifs-medicaux-de-la-societe-pan-medical>
- [5] Syndicat National de l'Industrie des Technologies Médicales & EURO-PHARMAT. (2021, mai). *Guide sur l'application du Règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux à destination des établissements de santé*. <https://www.euro->

pharmat.com/breves-actualites/5214-mise-a-jour-du-guide-impact-du-rdm-2017-745-sur-les-etablissements-de-sante

- [6] Parlement Européen & Conseil de l'Union Européenne. (2020, 24 avril). *Règlement (UE) 2020/561 du Parlement européen et du Conseil du 23 avril 2020 modifiant le règlement (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux en ce qui concerne les dates d'application de certaines de ses dispositions*. EUR-Lex. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/?uri=CELEX%3A32020R0561>
- [7] Commission Européenne. (s. d.). *EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO*. Consulté le 26 mai 2021, à l'adresse https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=34
- [8] Commission Européenne. (s. d.). *EUROPA - European Commission - Growth - Regulatory policy - NANDO*. Consulté le 26 mai 2021, à l'adresse https://ec.europa.eu/growth/tools-databases/nando/index.cfm?fuseaction=directive.notifiedbody&dir_id=13
- [9] Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux. (2020, mars). *Guidance on significant changes regarding the transitional provision under Article 120 of the MDR with regard to devices covered by certificates according to MDD or AIMDD (MDCG 2020–3)*. https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en
- [10] KPMG. (2019, 24 septembre). *Only 27% of Medical Device Makers Expect Full Compliance with May 2020 EU Standard: KPMG/RAPS Survey*. <https://home.kpmg/us/en/home/media/press-releases/2019/09/only-27-of-medical-device-makers-expect-full-compliance-with-may-2020-eu-standard-kpmg-raps-survey.html>

- [11] Qualitiso. (2020, 11 novembre). *Résultats de l'enquête « Règlement (UE) 2017/745 & Fabricants »*. <https://www.qualitiso.com/resultats-enquete-reglement-2017-745-et-fabricants/>
- [12] Commission Européenne. (2018, novembre). *Implementation Model for Medical Devices Regulation, Step by Step Guide*. <https://doi.org/10.2873/614436>
- [13] British Standards Institution. (s. d.). *Technical Documentation and Medical Device Regulation: A Guide for Manufacturers to Ensure Technical Documentation Complies with EU Medical Device Regulation 2017/745*. Consulté le 30 mai 2021, à l'adresse <https://www.bsigroup.com/fr-FR/Dispositifs-Medicaux/Ressources/Livres-blancs-et-articles/Telecharger-pdf-dispositifs-medicaux-/>
- [14] Commission Européenne. (2016, juin). *MEDDEV 2.7/1: Clinical evaluation - A guide for manufacturers and notified bodies under Directives 93/42/EEC and 90/385/EEC (Révision 4)*. https://ec.europa.eu/health/md_sector/current_directives_en
- [15] Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux. (2020, avril). *MDCG 2020–5: Clinical Evaluation - Equivalence A guide for manufacturers and notified bodies*. https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en
- [16] Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux. (2020, avril). *MDCG 2020–6: Regulation (EU) 2017/745: Clinical evidence needed for medical devices previously CE marked under Directives 93/42/EEC or 90/385/EEC - A guide for manufacturers and notified bodies*. https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en

- [17] Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux. (2019, août). *MDCG 2019–9: Summary of safety and clinical performance A guide for manufacturers and notified bodies*. https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en
- [18] Groupe de Coordination en matière de Dispositifs Médicaux. (2020, mars). *MDCG 2019–8 v2: Implant Card relating to the application of Article 18 Regulation (EU) 2017/745 of the European Parliament and of the Council of 5 April 2017 on medical devices*. https://ec.europa.eu/health/md_sector/new_regulations/guidance_en
- [19] Société Suisse de Stérilisation Hospitalière. (2003). *Remplacement des normes relatives aux systèmes d'assurance de la qualité dans le domaine des dispositifs médicaux*. SSSH. https://www.sssh.ch/documentation/single/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=25&cHash=1237666cbd9031c0098207b81408575f
- [20] Organisation Internationale de Normalisation. (2016). *ISO 13485:2016 : Dispositifs médicaux — Systèmes de management de la qualité — Exigences à des fins réglementaires*. <https://www.iso.org/fr/standard/59752.html>

RESUME

Le secteur des dispositifs médicaux présente des spécificités et est marqué par une forte innovation et une large diversité de produits.

Depuis presque vingt-cinq ans, le cadre réglementaire de ce secteur était assuré par la Directive 93/42/CEE. Cette directive vient d'être abrogée le 26 mai 2021 et est remplacée par le Règlement (UE) 2017/745, qui vise à unifier l'ensemble des acteurs du dispositif médical sous une seule et même réglementation et met davantage l'accent sur la traçabilité et la transparence des dispositifs médicaux dans l'Union Européenne.

Ce nouveau règlement introduit de nombreuses exigences plus strictes pour la mise sur le marché des dispositifs médicaux, impactant fortement les fabricants de dispositifs médicaux, qui de plus, sont majoritairement des petites ou moyennes entreprises.

Cette thèse s'intéresse aux impacts du Règlement (UE) 2017/745 sur les fabricants et la mise en place par ces derniers des nouvelles exigences réglementaires. Une stratégie de transition ainsi que les principales phases de la mise en place du Règlement sont développées : la mise à jour de la documentation technique des dispositifs médicaux et la mise à niveau du système de management de la qualité de l'entreprise.

En effet, un travail conséquent est à fournir par les fabricants afin de mettre à jour la documentation technique de leurs dispositifs médicaux, et en particulier pour la mise en place de la documentation technique relative à la surveillance après commercialisation introduite par le règlement. Le système de management de la qualité doit également être mis à niveau afin d'assurer son adéquation avec les exigences européennes et d'y intégrer les procédures documentant les nouvelles activités du fabricant liées au règlement.

La mise en place du Règlement (UE) 2017/745 constitue ainsi un défi certain pour les fabricants de dispositifs médicaux, dont les réels impacts ne pourront être observés que durant les prochaines années. En outre, la forte hausse des exigences réglementaires, les coûts économiques associés et le nombre limité d'organismes notifiés peuvent constituer un risque pour l'industrie du dispositif médical. Il est à craindre que des dispositifs soient retirés du marché ou qu'ils ne soient pas commercialisés.

MOTS-CLES

Marquage CE ; documentation technique ; évaluation clinique ; surveillance après commercialisation ; ISO 13485 ; système qualité.



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

Je honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

Je 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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

Je ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

Je ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

Je faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

Je coopérer avec les autres professionnels de santé.

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(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

du Président du jury

Nom :

Nom :

Prénom :

Prénom :

RESUME

Le secteur des dispositifs médicaux présente des spécificités et est marqué par une forte innovation et une large diversité de produits.

Depuis presque vingt-cinq ans, le cadre réglementaire de ce secteur était assuré par la Directive 93/42/CEE. Cette directive vient d'être abrogée le 26 mai 2021 et est remplacée par le Règlement (UE) 2017/745, qui vise à unifier l'ensemble des acteurs du dispositif médical sous une seule et même réglementation et met davantage l'accent sur la traçabilité et la transparence des dispositifs médicaux dans l'Union Européenne.

Ce nouveau règlement introduit de nombreuses exigences plus strictes pour la mise sur le marché des dispositifs médicaux, impactant fortement les fabricants de dispositifs médicaux, qui de plus, sont majoritairement des petites ou moyennes entreprises.

Cette thèse s'intéresse aux impacts du Règlement (UE) 2017/745 sur les fabricants et la mise en place par ces derniers des nouvelles exigences réglementaires. Une stratégie de transition ainsi que les principales phases de la mise en place du Règlement sont développées : la mise à jour de la documentation technique des dispositifs médicaux et la mise à niveau du système de management de la qualité de l'entreprise.

En effet, un travail conséquent est à fournir par les fabricants afin de mettre à jour la documentation technique de leurs dispositifs médicaux, et en particulier pour la mise en place de la documentation technique relative à la surveillance après commercialisation introduite par le règlement. Le système de management de la qualité doit également être mis à niveau afin d'assurer son adéquation avec les exigences européennes et d'y intégrer les procédures documentant les nouvelles activités du fabricant liées au règlement.

La mise en place du Règlement (UE) 2017/745 constitue ainsi un défi certain pour les fabricants de dispositifs médicaux, dont les réels impacts ne pourront être observés que durant les prochaines années. En outre, la forte hausse des exigences réglementaires, les coûts économiques associés et le nombre limité d'organismes notifiés peuvent constituer un risque pour l'industrie du dispositif médical. Il est à craindre que des dispositifs soient retirés du marché ou qu'ils ne soient pas commercialisés.

MOTS-CLES

Marquage CE ; documentation technique ; évaluation clinique ; surveillance après commercialisation ; ISO 13485 ; système qualité.