



Consultation pour un dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse à titre accessoire

Guide pour les organismes notifiés et les fabricants relatif à la procédure à suivre et à la documentation nécessaire pour la consultation de l'ANSM sur la qualité, la sécurité et le profil bénéfice / risque lié à l'incorporation d'une substance médicamenteuse à titre accessoire à un dispositif médical

Table des matières

- 1. Objet et domaine d'application**
 - 2. Glossaire**
 - 3. Textes réglementaires et guides**
 - 4. Rappels règlementaires**
 - 4.1. Qu'est-ce qu'un dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse à titre accessoire ?
 - 4.2. Objectif de la consultation d'une autorité compétente en matière de médicament
 - 4.3. Rôle de l'organisme notifié et de l'autorité compétente dans l'évaluation
 - 5. Procédure de consultation de l'ANSM sur la qualité, la sécurité et le profil bénéfique / risque lié à l'incorporation d'une substance médicamenteuse à titre accessoire à un dispositif médical.**
 - 5.1. Schéma général de la procédure de consultation de l'ANSM
 - 5.2. Dossier de demande d'avis initial
 - 5.3. Demande d'avis complémentaire
 - 5.3.1. Structure du dossier de demande d'avis complémentaire
 - 5.3.2. Exemples de modifications nécessitant un avis complémentaire de l'ANSM
 - 5.3.3. Exemples de modifications nécessitant un avis initial de l'ANSM
 - 5.3.4. Exemples de modifications ne nécessitant pas un avis complémentaire de l'ANSM
 - 5.4. Recevabilité du dossier
 - 5.5. Instruction de la demande
 - 5.6. Notification de l'avis rendu par l'ANSM et suivi
 - 6. Veille et actualisation des avis rendus**
- Annexes**
- Annexe 1 : Formulaire de demande d'avis QS
 - Annexe 2 : Dossier QS dans le cadre d'un avis initial
 - Annexe 3 : Dossier QS dans le cadre d'un avis complémentaire
 - Annexe 4 : Décision finale de l'ON

1. Objet et domaine d'application

Ce guide est destiné aux organismes notifiés (ON) et aux entreprises souhaitant consulter l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) dans le cadre de la procédure d'évaluation de la conformité des dispositifs médicaux incorporant une substance médicamenteuse dont l'action est accessoire à celle du dispositif (SMA), pour lesquels une « autorité médicament » doit être consultée sur la sécurité et la qualité de la substance ainsi que le profil bénéfice/risque lié à l'incorporation d'une telle substance à un dispositif médical.

Le règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) n° 178/2002 et le règlement (CE) n° 1223/2009, abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE (ci-après dénommé règlement 2017/745) prévoit dans son annexe I relative aux exigences générales en matière de sécurité et de performances (paragraphe 12.1) que la qualité, la sécurité et l'utilité des substances médicamenteuses incorporées à titre accessoire à un dispositif soient vérifiées au moyen des méthodes prévues à l'annexe I de la directive 2001/83 relative aux médicaments comme le prévoit la procédure d'évaluation de la conformité décrite à l'article 52.9 et à l'annexe IX section 5.2 dudit règlement.

Ce guide concerne les dispositifs médicaux, y compris les dispositifs médicaux implantables actifs, qui incorporent à titre accessoire une substance médicamenteuse. Ces dispositifs doivent selon les exigences en matière de sécurité et de performances du règlement (UE) 2017/745 obtenir un avis scientifique de l'une des autorités compétentes (AC) européennes en matière de médicament.

Ce guide ne concerne pas les dispositifs incorporant des tissus ou des cellules d'origine humaine ou leurs dérivés relevant de la directive 2004/23/CE dont l'action est accessoire à celle des dispositifs.

Ce guide explique les informations requises pour initier la consultation et le format dans lequel le dossier correspondant doit être fourni à l'ANSM. Il est mis à jour à la lumière de la nouvelle réglementation, le règlement 2017/745 applicable depuis le 26 mai 2021.

2. Glossaire

AC : Autorité compétente

CE : conformité d'un produit aux exigences communautaires incombant au fabricant du produit

DM : Dispositif médical

EMA : Agence Européenne du Médicament (European Medicine Agency)

LoQ : Liste de questions

ON : Organisme notifié

QS : Qualité Sécurité

SMA : Substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire

RDM : Règlement relatif aux Dispositifs Médicaux (Règlement 2017/745)

TSE : Encéphalopathies spongiformes transmissibles

3. Textes réglementaires et guides

- ◆ Règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil du 5 avril 2017 relatif aux dispositifs médicaux, modifiant la directive 2001/83/CE, le règlement (CE) no 178/2002 et le règlement (CE) no 1223/2009 et abrogeant les directives du Conseil 90/385/CEE et 93/42/CEE ;
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R0745&from=FR>
- ◆ Directive 2001/83/CE du parlement européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain ;
https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_fr.pdf
- ◆ International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH);
<https://www.ich.org/page/ich-guidelines>
- ◆ MDCG 2020-12 : Guidance on transitional provisions for consultations of authorities on devices incorporating a substance which may be considered a medicinal product and which has action ancillary to that of the device, as well as on devices manufactured using TSE susceptible animal tissues;
https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/md_sector/docs/md_mdcg_2020-12_guidance_transitional_provisions_en.pdf

Les références ci-dessous sont données à titre indicatif, le demandeur se doit de vérifier l'absence de modification dans la réglementation ou dans les guidances / guidelines évoqués.

- ◆ Consultation procedure with EMA – Ancillary medicinal substances
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/medical-devices/consultation-procedure-ancillary-medicinal-substances-medical-devices>
- ◆ Guidelines EMA sur Qualité / produits biologiques / non-clinique / Clinique;
<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines>
- ◆ MEDDEV 2.1/3 rev 3: "Guidance document on « Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative »";
- ◆ <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/10328/attachments/1/translations>

4. Rappels réglementaires

4.1. Qu'est-ce qu'un dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse à titre accessoire ?

Il s'agit de tout dispositif médical incorporant une substance, qui si elle était considérée isolément serait considérée comme un médicament et relèverait de la directive 2001/83/CE. L'action de cette substance doit être accessoire à celle du dispositif.

L'article 1er, paragraphe 8, premier alinéa du règlement 2017/745 prévoit que « *tout dispositif qui, lors de sa mise sur le marché ou de sa mise en service, incorpore comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, serait considérée comme un médicament au sens de l'article 1er, point 2), de la directive 2001/83/CE, notamment un médicament dérivé du sang ou du plasma humains au sens de l'article 1er, point 10), de ladite directive, dont l'action est accessoire à celle du dispositif, est évalué et autorisé conformément au présent règlement* ».

Notes :

- ◆ Lorsque le dispositif incorpore un dérivé de sang ou de plasma humain ou une substance qui, utilisée séparément, est susceptible d'être considérée comme un médicament relevant exclusivement du champ d'application de l'annexe du règlement (CE) n° 726/2004, l'organisme notifié demande l'avis de EMA.
- ◆ Lorsque l'action de la substance est essentielle et non accessoire à celle du dispositif, le produit est alors régi par la directive 2001/83/CE ou le règlement (CE) n° 726/2004 et les exigences générales en matière de sécurité et de performances s'appliquent à la partie qui constitue le dispositif.

Le règlement 2017/745 prévoit, à l'article 52.9 et dans son annexe IX section 5.2 ou son annexe X section 6, la procédure de consultation d'une AC par un ON pour l'évaluation de la qualité, de la sécurité, et du profil bénéfique / risque d'une SMA incorporée dans un DM.

Cette évaluation doit être réalisée par analogie avec les méthodes prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE. On parle alors, pour la suite de ce document, d'avis QS.

4.2. Objectif de la consultation d'une autorité compétente en matière de médicament

L'ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, est en France l'AC pour le médicament à usage humain.

L'ANSM, comme les autres autorités compétentes en matière de médicament, peut être consultée par l'ON sélectionné par le fabricant ou son mandataire dans le cadre d'un avis sur la qualité, la sécurité de la substance ainsi que sur le profil bénéfique/risque lié à son incorporation dans le dispositif à condition que cette substance ne soit pas considérée comme un composant de médicament ou un médicament dérivé du sang ou du plasma humain au sens de l'article 1er de la directive 2001/83/CE. En effet, dans un tel cas, l'ON ne peut consulter que l'EMA.

4.3. Rôle de l'ON et de l'AC dans l'évaluation

Dans le cadre de la procédure de marquage CE, le fabricant soumet à l'ON la documentation technique permettant de démontrer la conformité du DM aux exigences du règlement 2017/745.

Si le DM incorpore une SMA, le fabricant soumet également à l'ON un dossier permettant l'évaluation de la qualité, la sécurité et l'utilité de la SMA. L'ON évalue l'utilité de l'incorporation de la SMA au DM. Puis il saisit une AC pour rendre un avis QS. On parle alors **d'avis initial**.

Par la suite, certaines modifications apportées notamment à la SMA ou au DM font l'objet d'un nouvel avis. L'ON sollicite l'AC ayant rendu l'avis initial afin qu'elle le mette à jour si nécessaire. On parle alors **d'un avis complémentaire**.

Plus généralement, toute modification portant sur la qualité, la sécurité de la SMA, notamment en lien avec son procédé de fabrication, doit être prise en compte de manière à vérifier qu'elle n'a pas d'impact négatif sur le profil bénéfique / risque préalablement établi.

L'ANSM peut être consultée pour les avis initiaux et pour les avis complémentaires liés à une modification relative à la SMA incorporée au DM.

Pour la première consultation selon le règlement 2017/745, l'ON peut solliciter toute autorité compétente européenne, et le cas échéant pas nécessairement celle ayant été consultée précédemment selon les directives DM.

Note

- ◆ *Dans le cadre de la consultation pour un avis complémentaire par l'ON d'une autorité compétente différente de celle ayant été sollicitée initialement, l'ANSM reconnaît la validité des évaluations faites précédemment. Néanmoins, l'ANSM considère que la consultation d'une AC différente de celle ayant réalisé l'évaluation initiale doit être dûment justifiée par des circonstances exceptionnelles (exemple Brexit). La consultation par l'ON de l'autorité compétente ayant réalisé l'évaluation initiale permet d'assurer une cohérence dans l'évaluation et un suivi du dossier.*

5. Procédure de consultation de l'ANSM sur la qualité, la sécurité et le profil bénéfique / risque de l'ajout d'une substance médicamenteuse à titre accessoire à un dispositif médical.

5.1. Schéma général de la procédure de consultation de l'ANSM

L'ANSM demande aux ON souhaitant la consulter pour un avis QS de l'informer de son intention 2 mois avant le dépôt du dossier.

Des points périodiques sont organisés avec l'ON pour évaluer le planning prévisionnel de dépôt des dossiers.

Des réunions de pré-soumission peuvent également être organisées, mais pour des points particuliers justifiés nécessitant un arbitrage. L'interlocuteur de l'ANSM reste dans tous les cas l'ON.

Les consultations menées dans le cadre du règlement 2017/745 sont considérées comme des évaluations initiales

Schéma de la procédure de consultation pour un avis initial

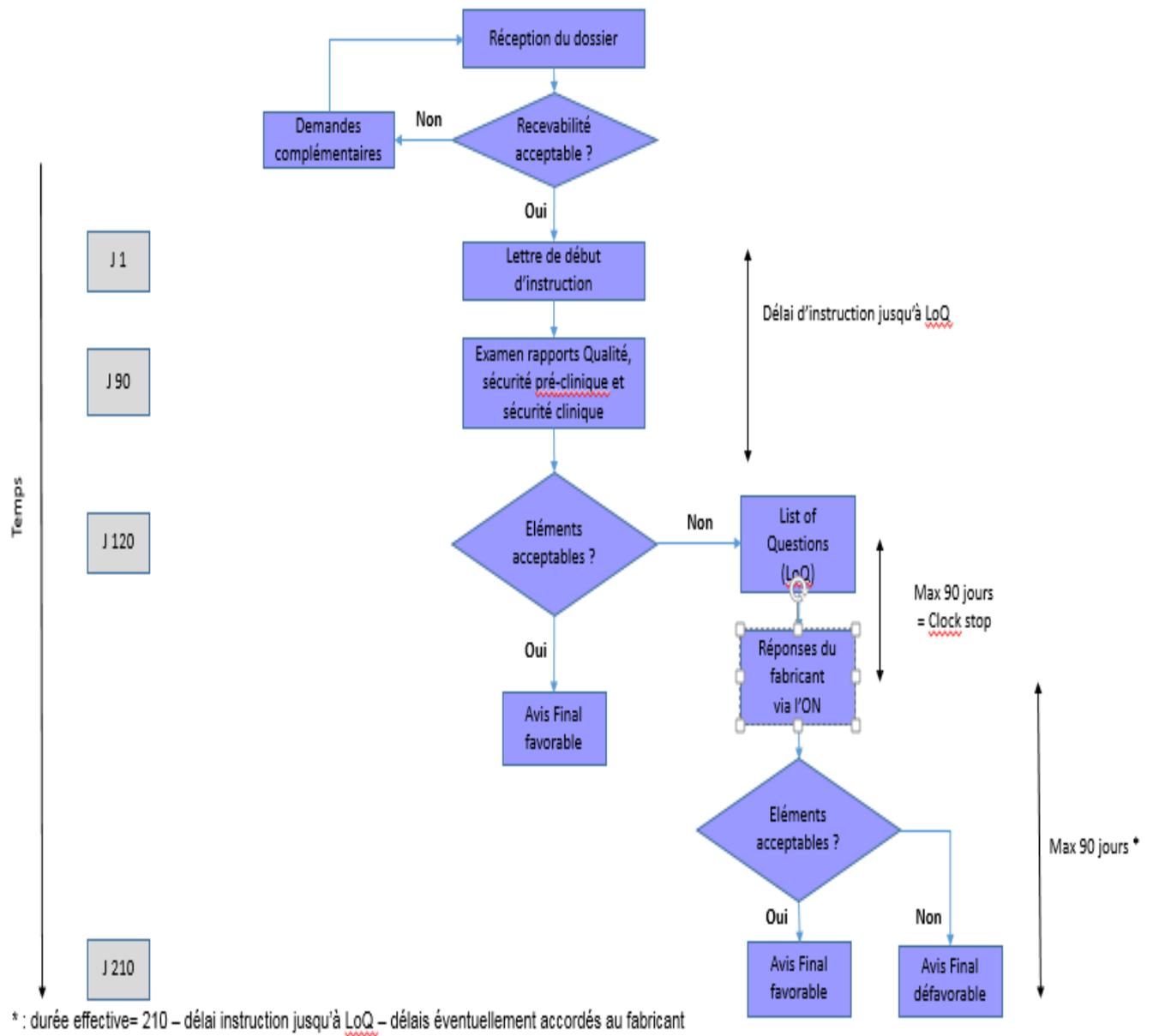
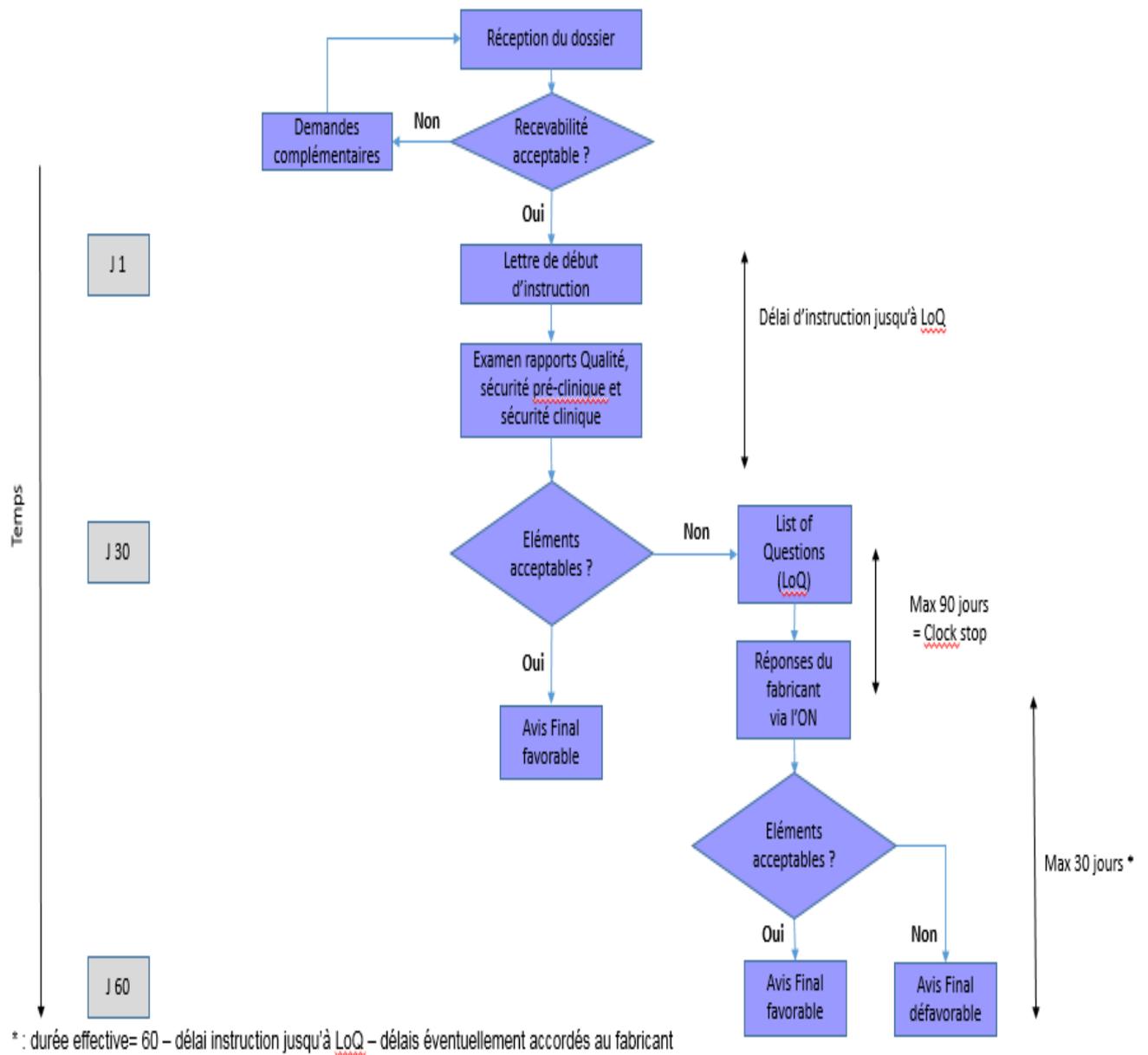


Schéma de la procédure de consultation pour un avis complémentaire



5.2. Dossier de demande d'avis initial

La qualité, la sécurité et l'utilité de la SMA sont vérifiées par analogie avec les méthodes prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE.

Dans le cadre d'un avis initial, les éléments suivants sont à fournir par l'ON lors de la soumission du dossier :

- ◆ Une lettre d'intention de demande d'avis QS dans le cadre du marquage CE d'un dispositif médical de classe III selon la règle 14 du règlement 2017/745.
Cette lettre d'intention doit donner une explication scientifique du mode d'action uniquement accessoire de la SMA et du mode d'action principale du dispositif
- ◆ Le « formulaire de demande d'avis QS » ([annexe 1](#))
- ◆ Informations générales
 - une lettre du fabricant autorisant la communication de documents par l'ON ;
 - un flow chart indiquant les différents sites impliqués dans le processus de fabrication de la SMA telle qu'incorporée dans le dispositif ;
 - le cas échéant, les certificats ISO 13485 ou autres, du fabricant et des sous-traitants de fabrication notamment ceux impliqués dans l'incorporation de la substance médicamenteuse ;
 - une lettre du fabricant de la SMA autorisant l'ANSM à accéder aux Master Files ;
 - l'engagement écrit du fabricant de la SMA d'informer le demandeur en cas de modification du procédé de fabrication ou des spécifications de la SMA conformément à l'annexe 1 de la directive 2001/83/CE ;
 - une déclaration TSE et pièces justificatives lorsque la SMA est fabriquée à l'aide de matières d'origine animale ;
 - Cas des consultations menées selon le règlement 2017/745 pour des dispositifs disposant déjà d'un avis d'une autorité selon les directives DM. Le guide MDCG 2020-12 s'applique. Le dossier à fournir, en plus des éléments attendus dans le cadre d'une évaluation initiale, doit comprendre :
 - l'ensemble des avis précédemment émis par une autorité compétente ;
 - un « gap analysis » de l'impact sur la substance médicamenteuse de chaque modification apportée à la substance et au dispositif depuis le dernier avis émis par une autorité compétente.
- ◆ Le dossier relatif à la qualité de la SMA ([annexe 2](#))
- ◆ Les données relatives à la sécurité de la SMA ([annexe 2](#))
- ◆ Le rapport d'évaluation de l'ON sur l'utilité de l'ajout de la ou les substances ainsi que les données cliniques correspondantes ;

Le dossier QS doit comporter 5 parties distinctes :

1. Informations générales et administratives, formulaires, autres ;
2. Résumé de l'évaluation faite par le fabricant ;
3. Documentation relative à la qualité de la SMA ;
4. Données relatives à la sécurité de la SMA ;
5. Documentation clinique relative à l'utilité et au rapport bénéfice/risque favorable de l'incorporation de la SMA.

Les différentes parties doivent être clairement identifiées et paginées.



Des recommandations sur les données à fournir et le format du dossier QS sont précisées en annexe 2 pour une consultation initiale.

Le dossier et ses données peuvent être présentés en français ou en anglais.

L'ensemble des documents est fourni sous format électronique ainsi que sur 3 clés USB.

Le dossier complet électronique doit être adressé par l'ON à l'ANSM via la plateforme CESP.

- ◆ Choisir le type de soumission « Other submission » et non eCTD ou Nees.
- ◆ Dans la rubrique « Commentaires », spécifier « DM – consultation QS ».
- ◆ Veiller à ce que la taille du dossier zippé n'excède pas 4 Go. Si la taille est supérieure à 4 Go, subdiviser en plusieurs sous-dossiers.
- ◆ Lors de la soumission, communiquer le ou les numéros CESP à l'adresse courriel : dmcdiv@ansm.sante.fr en indiquant dans l'objet du mail : « DM – consultation QS »

Dans le cas où la plateforme CESP n'est pas accessible, le dossier complet électronique doit être adressé par l'ON à l'adresse courriel : dmcdiv@ansm.sante.fr
L'objet de ce mail devra mentionner : « DM – consultation QS »

Les clés USB doivent être adressées à :

ANSM

DMCDIV

Procédure d'avis sur substance médicamenteuse ajoutée à un Dispositif Médical

143-147 Bd Anatole France

93285 Saint Denis

5.3. Demande d'avis complémentaire

5.3.1. Structure du dossier de demande d'avis complémentaire

Dans le cadre d'un avis complémentaire, les éléments suivant sont à fournir par l'ON lors de la soumission du dossier :

- ◆ Une lettre d'intention de demande d'avis QS dans le cadre du marquage CE d'un dispositif médical de classe III selon la règle 14 du RDM ;
Cette lettre d'intention doit donner une explication scientifique du mode d'action uniquement accessoire de la SMA et du mode d'action principale du dispositif ainsi qu'une synthèse des modifications apportées
- ◆ Le « formulaire de demande d'avis QS » ([annexe 1](#))
- ◆ Informations générales
 - Une analyse de l'impact de la modification sur le rapport d'évaluation de l'ON sur l'utilité de l'ajout de la ou les SMA et si impact, les données cliniques correspondantes ;
 - une lettre du fabricant autorisant la communication de documents par l'ON ;
 - un flow chart indiquant les différents sites impliqués dans le processus de fabrication de la SMA telle qu'incorporée dans le dispositif ;
 - le cas échéant, les certificats ISO 13485 ou autres, du fabricant et des sous-traitants de fabrication notamment ceux impliqués dans l'incorporation de la SMA;
 - une lettre du fabricant de la SMA autorisant l'ANSM à accéder aux Master Files ;
 - l'engagement écrit du fabricant de la SMA d'informer le demandeur en cas de modification du procédé de fabrication ou des spécifications de la SMA conformément à l'annexe 1 de la directive 2001/83/CE ;
 - une déclaration TSE à jour et pièces justificatives lorsque la SMA est fabriquée à l'aide de matières d'origine animale.
- ◆ Le dossier relatif à la qualité de la SMA ([annexe 3](#))
- ◆ Les données relatives à la sécurité de la SMA ([annexe 3](#))
- ◆ Le rapport d'évaluation de l'ON sur l'utilité de l'ajout de la ou les substances ainsi que les données cliniques correspondantes ;

Le dossier QS doit comporter 5 parties distinctes :

1. Informations générales et administratives, formulaires, autres ;
2. Résumé de l'évaluation faite par le fabricant ;
3. Documentation relative à la qualité de la SMA ;
4. Données relatives à la sécurité de la SMA ;
5. Documentation clinique relative à l'utilité et au rapport bénéfice/risque favorable de l'incorporation de la SMA.

Ce dossier se limite aux données modifiées, complétées, révisées spécifiquement en lien avec la modification par rapport aux dernières données évaluées par l'AC lors de l'avis initial ou avis complémentaires, et jugées pertinentes par le fabricant. L'absence de transmission d'une des 5 parties est à justifier par le fabricant.

Des recommandations sur les données à fournir et le format du dossier QS sont précisées en annexe 3 pour une demande d'avis complémentaire.

Les différentes parties doivent être clairement identifiées et paginées.

Le dossier et ses données peuvent être présentés en français ou en anglais.

L'ensemble des documents est fourni sous format électronique ainsi que sur 3 clés USB.

Le dossier complet électronique doit être adressé par l'ON à l'ANSM via la plateforme CESP.

- ◆ Choisir le type de soumission « Other submission » et non eCTD ou Nees.
- ◆ Dans la rubrique « Commentaires », spécifier « DM – consultation QS ».
- ◆ Veiller à ce que la taille du dossier zippé n'excède pas 4 Go. Si la taille est supérieure à 4 Go, subdiviser en plusieurs sous-dossiers.
- ◆ Lors de la soumission, communiquer le ou les numéros CESP à l'adresse courriel : dmcdiv@ansm.sante.fr indiquant dans l'objet du mail : « DM – consultation QS ».

Dans le cas où la plateforme CESP n'est pas accessible, le dossier complet électronique doit être adressé par l'ON à l'adresse courriel : dmcdiv@ansm.sante.fr
L'objet de ce mail devra mentionner : « DM – consultation QS »

Les clés USB doivent être adressées à :

ANSM
DMCDIV
Procédure d'avis sur substance médicamenteuse ajoutée à un Dispositif Médical
143-147 Bd Anatole France
93285 Saint Denis

5.3.2. Exemples de modifications nécessitant un avis complémentaire de l'ANSM

A titre d'exemple, les modifications apportées à une ou plusieurs substances incorporées dans le dispositif médical et pouvant nécessiter un avis complémentaire de l'autorité compétente, peuvent être (liste non exhaustive) :

- ◆ Un changement de fabricant de la SMA
- ◆ Une modification du procédé d'incorporation de la SMA dans le dispositif médical
- ◆ Une modification du processus de stérilisation ou de la méthode de stérilisation
- ◆ Une modification dans les spécifications de contrôles portant sur les caractéristiques de la SMA
- ◆ Toute modification du dispositif médical pouvant avoir un impact sur la disponibilité ou la libération de la SMA ; (p. ex. augmentation de la taille du DM, modification de la surface du DM)
- ◆ Une modification du dispositif médical pouvant avoir un impact sur la stabilité de la SMA
- ◆ Un changement de la formulation ou du grade de la SMA ou d'un intermédiaire
- ◆ Un changement significatif du procédé de fabrication ou changement de la spécification de la SMA telle que notifiée par le fabricant de la substance
- ◆ Un changement des tests de contrôle qualité relatifs à la SMA pendant la fabrication
- ◆ Une prolongation de la durée de conservation
- ◆ Une modification de l'indication et de l'utilisation prévue du DM, p. ex. : modification du site d'implantation,.....

Plus généralement, toute modification ayant un impact sur la qualité, la sécurité de la SMA doit être prise en compte, de manière à vérifier qu'elle n'a pas d'impact négatif sur le profil bénéfique / risque préalablement établi.

L'ANSM prendra également en considération les nouvelles données relatives à l'utilité de l'incorporation de la substance dans le DM telle qu'elle a été déterminée par l'ON, de façon à confirmer (ou non) que la qualité et la sécurité de la SMA sont garanties et que les modifications n'ont pas d'impact négatif sur le profil bénéfique/risque préalablement établi.

Certaines modifications n'impactant pas directement la SMA pourraient néanmoins avoir une incidence sur la substance médicamenteuse (ex : changement de site de fabrication du DM, ...). Il revient à l'ON de solliciter ou non l'AC et de justifier sa décision.

5.3.3. Exemples de modifications nécessitant un avis initial de l'ANSM

L'ANSM considère qu'il ne s'agit pas d'une demande d'avis complémentaire mais d'une demande initiale pour un DM incorporant une substance médicamenteuse dans le cas où les modifications portent notamment sur :

- ◆ L'ajout d'une ou plusieurs nouvelles substances pouvant être considérées comme un médicament si utilisées seules
- ◆ Le remplacement d'une substance par une autre substance pouvant être considérée comme un médicament si utilisée seule
- ◆ l'ajout d'une indication au DM
- ◆ l'ajout ou le changement d'une voie d'administration.

Le retrait d'une ou plusieurs substances pouvant être considérées comme un médicament si utilisées seules sera à considérer au cas par cas.

En cas de doute entre demande de modification ou demande initiale, l'ON peut demander l'avis de l'ANSM, notamment lorsque la modification concerne la destination du DM revendiquée par le fabricant sans modification sur la SMA ajoutée au dispositif préalablement évalué. A cette fin, l'ON consultera l'ANSM par écrit (courrier, mail).

5.3.4. Exemples de modifications ne nécessitant pas un avis complémentaire de l'ANSM

Les cas suivants ne nécessitent pas de consultation mais uniquement une simple information par courrier :

- ◆ Extension de gamme consistant uniquement à ajouter un nom de marque sans changement substantiel apporté au DM
- ◆ Changement du nom commercial du produit sans changement du produit lui-même
- ◆ Nouvelle adresse ou nouveau nom du fabricant sans changement de site de production, nouvelle entité juridique

5.4. Recevabilité du dossier

La recevabilité est réalisée par l'ANSM dans les 30 jours après réception du dossier. Elle consiste à s'assurer que tous les éléments nécessaires à l'évaluation du dossier sont bien présents, et que la demande correspond bien à l'évaluation d'une substance ayant une fonction accessoire et entrant dans le champ de compétence de l'ANSM.

Si lors de la recevabilité, il apparaît que :

- ◆ Le dossier n'est pas structuré, paginé conformément à l'annexe 2 ou à l'annexe 3, il ne sera pas jugé recevable
- ◆ La demande ne correspond pas à une évaluation d'une substance ayant une fonction accessoire à celle du DM et entrant dans le domaine de compétence de l'ANSM, l'ON sera informé du rejet de sa demande
- ◆ La demande n'est pas recevable car des éléments sont manquants au dossier, l'ANSM envoie à l'ON un courrier de demandes complémentaires listant les éléments manquants. Un seul courrier est envoyé dans la phase de recevabilité
- ◆ La demande est recevable, l'ON sera informé de l'enregistrement de sa demande auprès de l'ANSM. Le numéro de demande indiqué dans le courrier devra être rappelé dans toutes les correspondances suivantes.

A l'issue des 30 jours,

- ◆ Si le dossier n'est toujours pas complet, l'ANSM envoie un courrier de non recevabilité. L'ON devra resoumettre une demande de consultation initiale
- ◆ Si le dossier est complet, l'ANSM envoie un courrier de recevabilité à l'ON. La date du courrier détermine le premier jour du début de la procédure d'évaluation de l'ANSM (J1). Le délai réglementaire défini dans le règlement 2017/745 débutera à partir de J1.

5.5. Instruction de la demande

Dès lors qu'un dossier est recevable l'évaluation débute.

L'évaluation pourra faire intervenir les directions de l'ANSM en charge de l'évaluation de la qualité, de la sécurité des médicaments, ses experts et/ou groupes de travail.

Les demandes de clarification ou de complément sont formulées par l'AC à l'ON à J120 pour une évaluation initiale et à J30 pour une évaluation complémentaire.

L'ANSM peut également proposer une réunion à l'ON pour clarifier certains points.

En cas de questions (à J120 ou J30), le délai réglementaire est arrêté jusqu'à la réponse de l'ON. Le « clock stop » est d'une durée maximale de 90 jours. En l'absence de réponse à l'issue du « clock stop », le dossier est clôturé.

A réception des compléments, le processus d'évaluation peut alors reprendre et l'avis final favorable ou défavorable de l'ANSM sera rendu dans les délais définis dans le règlement 2017/745 additionnés du délai de réponse de l'ON aux questions posées.

A tout moment de la procédure, l'ON peut retirer sa demande d'avis à condition que l'avis final de l'ANSM n'ait pas été émis. L'ON doit informer par écrit l'ANSM du retrait de sa demande d'évaluation



et préciser le motif de ce retrait. Si le retrait est motivé par le choix de présenter la demande d'avis à une autre autorité compétente, l'identité de la nouvelle AC doit être précisée dans le courrier de retrait.

5.6. Notification de l'avis rendu par l'ANSM et suivi

En arrêtant sa décision relative au marquage CE, l'ON prendra dûment en considération l'avis exprimé par l'ANSM.

Si l'avis rendu par l'ANSM est défavorable, l'ON ne peut pas délivrer le certificat.

Dans tous les cas, l'ON fait part de sa décision finale à l'ANSM en utilisant le formulaire en [annexe 4](#). L'ON doit mentionner de façon précise et détaillée les intitulés des DM couverts par l'avis QS et les numéros de certificats.

L'avis final de l'ANSM sera intégré par l'ON et le fabricant dans la documentation concernant le dispositif.

6. Veille et actualisation des avis rendus

Si l'AC consultée obtient des informations sur la SMA susceptibles d'avoir une incidence sur la qualité, la sécurité et le profil bénéfice/risque précédemment établi concernant l'incorporation de la substance dans le dispositif, elle émet un avis complémentaire à l'ON.

L'organisme notifié prend en compte cet avis dans le cadre de la procédure d'évaluation de la conformité et reconsidère son évaluation.

Consultation concernant un dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse à titre accessoire

Formulaire de demande d'avis QS

Ce formulaire de demande doit être utilisé par l'organisme notifié afin de solliciter, auprès de l'ANSM, un avis scientifique sur une substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire dans un dispositif médical, conformément au RDM 2017/745.

Un même formulaire est acceptable pour une gamme de dosages ou de concentrations de la substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire et pour un ensemble de dispositifs semblables (par exemple, une gamme de cathéters fabriqués à partir du même matériau) incorporant la même substance médicamenteuse à titre accessoire produite par le même laboratoire (le cas échéant, détailler les informations dans les rubriques concernées).

À transmettre à l'adresse dmcdiv@ansm.sante.fr

DÉCLARATION et SIGNATURE

Nom du dispositif :

Substance(s) médicamenteuse(s) incorporée(s) à titre accessoire

Dosage/concentration de la ou des substance(s) médicamenteuse(s)

Organisme notifié :

Nom de la personne autorisée à communiquer au nom de l'organisme notifié :

Nom de la personne soumettant la demande d'autorisation du dispositif :

Par les présentes, je sollicite l'avis de l'ANSM concernant la ou les substance(s) médicamenteuse(s) intégrée(s) dans le dispositif susmentionné. Je déclare qu'aucune autre autorité de santé n'a été sollicitée pour avis concernant ce produit et qu'aucune procédure de consultation n'est en cours.

Je certifie que l'ensemble des données disponibles pertinentes eu égard à la qualité, à la sécurité et à l'utilité de la ou des substance(s) médicamenteuse(s) incorporée(s) à titre accessoire en question ont été jointes au dossier et que toutes les rubriques obligatoires ont été renseignées.

Pour l'organisme notifié

Signature(s)

Nom

Fonction

Lieu et date (jj-mm-aa)

1. Nom du produit – Autre nom du dispositif médical

En cas de proposition de différents noms, les répertorier en fonction du pays membre dans lequel ils sont commercialisés

2. Numéro de référence de la consultation

(Insérez le numéro attribué par l'ANSM)

3. Nom de la substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire

Notez qu'un seul nom doit être indiqué dans l'ordre de priorité suivant : DCI, Pharmacopée européenne (Ph. Eur), Pharmacopée nationale, nom courant, nom scientifique ; la substance active doit être déclarée en fonction de sa DCI recommandée, assorti, le cas échéant, de sa forme 'sel' ou 'hydrate'

4. Type de demande

4.1 Avis initial concernant un dispositif médical

- Consultation initiale portant sur une nouvelle substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire (c'est-à-dire dont la substance médicamenteuse ne bénéficie pas encore d'une autorisation de mise sur le marché [AMM] français ou européen)
- Consultation initiale portant sur une substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire connue (c'est-à-dire dont la substance médicamenteuse bénéficie d'une autorisation de mise sur le marché [AMM] français ou européen pour la finalité associée à son incorporation dans le dispositif médical)
- Autre

4.2 Modification d'un dispositif médical portant déjà le marquage CE

- Consultation complémentaire liée à la modification d'une substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire
- Consultation complémentaire liée à une modification du dispositif médical

Date et référence de la procédure de consultation précédente

5. Allégations formulées dans la notice d'utilisation (pour avis initial uniquement)

- Sans objet (en cas d'avis complémentaire)

5.1 Allégation

Veillez indiquer les allégations telles que formulées dans la notice produit, y compris toute allégation additionnelle associée à la substance incorporée.

5.2 Allégations additionnelles

Aucune

Oui :

6. Contexte de modification de la substance (pour avis complémentaire uniquement)

Sans objet (en cas d'avis initial)

6.1 Numéro de référence de la consultation initiale (ANSM ou autre AC)

6.2 Contexte de la modification

Veillez expliquer le contexte dans lequel la modification liée à la substance est proposée

6.3 Incidence sur les allégations

Sans objet

Modifications proposées

Indiquez le texte actuel et celui proposé (en cas de modification d'une allégation)

Allégations actuelles

Allégations additionnelles actuelles

Nouvelles allégations proposées

Nouvelles allégations additionnelles proposées

7. Organisme notifié

(Indiquez le nom, l'adresse, le numéro de téléphone, l'adresse électronique et le nom de la personne à contacter)

8. Fabricant du dispositif demandant le marquage CE du dispositif

(Indiquez le nom, l'adresse et les coordonnées de la personne autorisée à assurer la communication tout au long de la consultation)

9. Fabricant du dispositif (si différent de celui indiqué à la section 8)

(Indiquez le nom et l'adresse)

Sans objet

10. Fabricant(s) des produits intermédiaires de la ou des substance(s) active(s)

(Indiquez le nom, l'adresse, le numéro de téléphone et l'adresse électronique. Joindre un « flow chart »)

11. Fabricant(s) de la ou des substance(s) active(s)

(Indiquez le nom, l'adresse, le numéro de téléphone et l'adresse électronique de chaque fournisseur)

12. Classification pharmacothérapeutique

Utilisez le système de classification ATC : [Site Web de l'OMS sur l'ATC](https://www.whooc.no/atc_ddd_index/) : https://www.whooc.no/atc_ddd_index/

13. Certificat de conformité à la pharmacopée européenne

(Indiquez le numéro de référence, le cas échéant)

Sans objet

14. Master file relatif à la ou aux substance(s) active(s)

(Indiquez la référence, le cas échéant)

Sans objet

15. Description du dispositif incorporant la substance médicamenteuse à titre accessoire

(Indiquez la quantité de substance active présente dans chaque dispositif, ainsi que sa concentration par unité de volume/surface, la description du dispositif, les composants du conditionnement, les informations concernant la durée de conservation et les conditions de conservation recommandées. Précisez si le dispositif médical sans substance active bénéficie déjà d'un marquage CE.

Un seul formulaire peut être utilisé pour un ensemble de produits dans lesquels la substance active présente les mêmes caractéristiques quantitatives et qualitatives.

Description du dispositif et destination prévue

Substance(s) médicamenteuse(s) incorporée(s) à titre accessoire	Quantité	Unité	Normes de référence/monographie [p. ex Pharmacopée européenne]
a.			
b.			
c.			

Composants de conditionnement et taille de l'emballage

Durée de conservation proposée [avant ouverture]

Durée de conservation proposée [après ouverture]

Conditions de conservation recommandées

16. Indication prévue de la substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire dans le dispositif avec explication scientifique du caractère uniquement accessoire de la substance médicamenteuse à l'action du dispositif.

17. Utilité de la substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire telle qu'intégrée dans le dispositif. Synthèse de l'évaluation de l'organisme notifié.

18. Check-list des données soumises : à renseigner uniquement une fois le dossier complet soumis.

Courrier d'accompagnement

Formulaire de demande

Dossier relatif à la qualité de la substance médicamenteuse

Dossier relatif à la sécurité de la substance médicamenteuse

Rapport de l'organisme notifié sur l'évaluation de l'utilité de la substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire et données cliniques correspondantes ou « gap analysis » en cas de consultation pour avis complémentaire

Lettre du fabricant autorisant la communication de documents par l'organisme notifié

« Flow chart » indiquant les différents sites impliqués dans le processus de fabrication de la substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire telle qu'incorporée dans le dispositif

Certificat d'inspection des bonnes pratiques de fabrication/certificat ISO 13485 pour les sites de fabrication/autres

Courrier(s) d'autorisation pour accéder aux Master files relatifs à la substance active ou exemplaire du certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne

Confirmation écrite du fabricant de la substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire visant à informer le demandeur en cas de modification du processus de fabrication ou des caractéristiques conformément à l'annexe 1 de la Directive 2001/83/EC modifiée

Déclaration TSE et pièces justificatives si la substance médicamenteuse incorporée à titre accessoire est fabriquée à l'aide de matières d'origine animale

Commentaires :

DOSSIER QS DANS LE CADRE D'UN AVIS INITIAL

1. Sommaire du dossier paginé

2. Information générales

- ◆ Nom et adresse du fabricant
- ◆ Nom commercial complet du dispositif médical
- ◆ Description du dispositif médical
- ◆ Indication du dispositif médical
- ◆ Voie d'administration
- ◆ Identification de la ou les substance(s) accessoire(s) :
 - dénomination
 - concentration (en masse/masse et en masse/unité de DM)
- ◆ Notice d'utilisation indiquant les contre-indications, les précautions d'emploi et la durée de conservation (avant ouverture, in situ)
- ◆ Etiquetage indiquant expressément l'ajout d'une substance accessoire
- ◆ Rapport de gestion des risques incluant l'analyse des risques de l'intégration d'une substance médicamenteuse au dispositif médical
- ◆ Curriculum vitae des experts consultés (le cas échéant) ainsi que la démonstration de l'absence de conflit d'intérêt

3. Résumé de l'évaluation faite par le fabricant

Cette partie du dossier comprend :

- ◆ Une explication scientifique de la qualification du produit comme dispositif médical de classe III en application de la règle 14 de l'annexe VIII du règlement 2017/745
- ◆ Une justification de l'ajout d'une substance accessoire et de son activité (bénéfices de l'association dispositif médical-substance)
- ◆ Un résumé critique des conclusions apportées par le fabricant sur la base des données fournies, sur la qualité, la sécurité de l'ajout d'une substance accessoire

4. Documentation relative à la qualité de la substance accessoire

4.1. Conformité de la substance incorporée

4.1.1 Matière(s) première(s) substance(s) médicamenteuse(s) devant être incorporée(s) dans le dispositif médical

Les éléments apportés doivent contenir :

- ◆ Une description du fabricant de la/des substance(s) médicamenteuse(s) ;
- ◆ La source de cette substance ;
- ◆ Les données des essais effectués pour évaluer la qualité de cette substance ;
- ◆ Un certificat de conformité à la Pharmacopée Européenne (CEP) ;

A défaut, un dossier de type Active substance Master File, structuré selon le format du module 3.2.S du format CTD (excepté pour les substances biologiques médicinales). Ce dossier comprend notamment la description du processus de fabrication de la substance, des données de conformité du produit par rapport à ses spécifications et des données de stabilité de la substance au cours de son stockage dans les conditions définies dans la notice d'instruction.

- ◆ Dans le cas de dispositif incorporant à titre accessoire des tissus ou cellules d'origine humaine ou animale, ou leurs dérivés, la caractérisation physico-chimique et biologique ainsi que la description détaillée du procédé de production et de son contrôle.

4.1.2 Description du dispositif médical avec la/les substance(s) incorporée(s)

- ◆ La description du dispositif médical - produit fini - ainsi que la description de ou des substances médicamenteuses incorporées dans chaque dispositif, c'est-à-dire la formulation qualitative et quantitative doit être fournie ;
- ◆ Cette formulation doit s'accompagner des limites de spécifications hautes et basses, dont les seuils doivent être justifiés quant à leur sécurité (directive ICHQ3B) et leur efficacité ;
- ◆ Si des modifications sont apportées à la substance au cours de son incorporation dans le dispositif médical, des informations adaptées doivent être fournies ;
- ◆ Si la substance médicamenteuse subit des dégradations au cours de son incorporation dans le dispositif médical, les produits de dégradation ou impuretés doivent également être caractérisés au besoin dans les spécifications, et les limites associées dûment justifiées quant à leur sécurité.

4.1.3 Description du processus de fabrication et des contrôles associés

- ◆ Une description globale du processus de fabrication doit être fournie. En particulier, une description détaillée de la section décrivant l'incorporation dans le dispositif médical doit être apportée ;
- ◆ Si des modifications sont apportées à la substance au cours de son incorporation dans le dispositif médical, des informations adaptées doivent être fournies ;
- ◆ La soumission des résumés des études et protocoles de validations des processus de fabrication permettant de démontrer que l'incorporation de la substance dans le dispositif est réalisée de manière reproductible et contrôlée, est recommandée ;

4.1.4 Documentation des résultats des contrôles réalisés tout au long du processus de fabrication

- ◆ Les matières premières substances médicamenteuses doivent être décrites et documentées avec les certificats d'analyse permettant de démontrer leur conformité par rapport à leurs spécifications chimiques et biologiques. Au besoin, les analyses des substances doivent se conformer aux monographies de la Pharmacopée Européenne ;
- ◆ Les contrôles en cours de fabrication doivent être documentés, avec les résultats permettant de démontrer la conformité de la substance médicamenteuse à chaque étape de la fabrication ;
- ◆ Les contrôles réalisés sur le produit fini (prêt à être utilisé) doivent être documentés, avec des résultats permettant de démontrer la conformité de la substance médicamenteuse à sa spécification finale (caractéristiques chimiques et biologiques) ;
- ◆ Des résultats documentés sur 3 lots de validation sont recommandés, dont l'un au moins réalisé dans des conditions de production de routine ;

Note : Les méthodes de validation utilisées pour la réalisation de ces contrôles doivent être décrites et validées de manière appropriée. Les données de validation de ces méthodes d'analyse doivent être fournies dans le dossier.

4.2. Interactions entre le dispositif médical et la substance médicamenteuse :

- ◆ Lorsque la substance est intégrée au dispositif médical selon un processus d'imprégnation qui libère la substance médicamenteuse au cours du temps, les cinétiques de libération de la substance doivent être fournies et discutées quant à leur efficacité et leur sécurité ;
- ◆ Lorsque la substance est liée au dispositif médical selon un processus de greffage ou d'accrochage, ce dernier doit être discuté quant à son efficacité et sa sécurité ;
- ◆ Interaction contenu / contenant : les produits de relargage provenant des matériaux du dispositif médical doivent être identifiés et discutés quant à leur impact sur la qualité et la stabilité de la substance médicamenteuse incorporée.

4.3. Etudes de stabilité

- ◆ Des études de stabilité doivent être versées, démontrant la conformité de la substance médicamenteuse tout au long de la durée de conservation du produit. Les conditions de stockage des stabilités doivent être précisées, en tenant compte des préconisations indiquées sur la notice d'instruction indiquant les conditions de conservation du produit (ICH Q1A R2).

Des données de stabilité obtenues en stockage en condition accélérées et en conditions ambiantes sont attendues.

- ◆ Par ailleurs, si des conditions d'utilisation sont spécifiques au dispositif médical, des données doivent être versées pour démontrer que la substance incorporée garde ses propriétés tout au long de son utilisation (exemple : stabilité à la lumière,...).

5. Données relatives à la sécurité de la substance accessoire

5.1. Données précliniques relatives à la sécurité biologique

Pour la partie substance active médicamenteuse

- ◆ Table des matières complète paginée
- ◆ Notice d'utilisation
- ◆ Synthèse de la documentation non-clinique (ou rapport d'expert) sur la sécurité préclinique de la substance active médicamenteuse incorporée à titre accessoire dans le dispositif médical
- ◆ Résumé tabulé des études non cliniques (pharmacologie, pharmacocinétique et toxicologie)
- ◆ documentation non-clinique sur la sécurité préclinique de la substance active médicamenteuse incorporée à titre accessoire dans le dispositif médical, selon les exigences de la section B.3 du guideline MEDDEV 2.1/3 rev. 2 [(a), (b), (h) – (o)]
- ◆ Bibliographie

Pour la partie interaction substance active - dispositif :

- ◆ Les méthodes d'essai utilisées doivent être sensibles et précises. Il convient que les résultats d'essai soient reproductibles (au sein du laboratoire) ainsi que répétables (entre laboratoires) et fiables. Aussi, tous les essais doivent être menés conformément aux meilleures pratiques de laboratoire/qualité en cours, comme par exemple les BPL ou l'ISO 17025.
- ◆ Stratégie de l'évaluation des risques devant impérativement reposer sur le produit combiné [DM + substance active].

Le cas échéant une attention particulière devra être apportée à l'évaluation de la sécurité des impuretés relarguées, des produits de dégradation et des contaminants.

Si une équivalence est revendiquée une démonstration de l'équivalence technique biologique et clinique devra être apportée.

Dans le cas où le fabricant décide de ne pas réaliser tout essai attendu dans la démonstration de la sécurité préclinique, la justification de la non-réalisation devra être apportée.

- ◆ Caractérisation chimique : composition qualitative et quantitative des matériaux, description de leur profil toxicologique.
- ◆ Cinétique de relargage de la substance active du DM
- ◆ Justification du choix de la concentration de substance active au regard de l'indication et la destination du DM
- ◆ Pour chacun des tests de biocompatibilité incluant les études d'implantation chez l'animal, les résultats sont présentés sous forme d'un résumé complet par étude, avec numéro de version, date et signature, reprenant les parties suivantes du rapport complet :
 - les dates de début et fin de test,
 - la méthodologie utilisée (normes, guidelines, ...), avec les espèces étudiées ou types cellulaires, le nombre et le sexe des animaux dans chaque groupe,
 - les éléments de caractérisation de l'élément d'essai (nom, référence, lot, description qualitative et quantitative, taille et nombre de dispositifs testés, stérilité, ...),

- Si l'élément d'essai est différent du dispositif à étudier dans la recherche, les différences doivent être décrites, qualitativement et quantitativement, et une justification scientifique doit être apportée pour que ces dispositifs puissent être considérés comme identiques ;
 - Si l'élément d'essai est un extrait, le type d'extrait sera décrit (solvant) ;
 - les modalités d'utilisation du dispositif dans le cadre de l'essai en question (faire un parallèle avec les modalités d'utilisation dans le cadre de l'investigation clinique) ;
 - la durée d'utilisation ;
 - toutes les observations faites : à titre d'exemple, la présence de particules dans un extrait, le décès d'animaux (imputable au dispositif étudié ou non), ... ;
 - les résultats comprenant notamment la nature, l'intensité, le délai d'apparition, la durée de tous les effets observés (imputables au dispositif à étudier ou non), leur réversibilité, le taux de mortalité total et celui imputable au dispositif à étudier ;
 - la ou les conclusion(s) ;
 - le cas échéant, les rapports complets pourront être demandés par l'ANSM.
 - Il convient d'apporter, de façon différenciée, l'analyse critique de tous les résultats des études de biocompatibilité ;
 - L'absence de tests de biocompatibilité selon les recommandations des normes EN NF ISO 10993 est à justifier. La stratégie des choix de tests de biocompatibilité est également à justifier au regard des dangers et risques identifiés par rapport à la composition et à l'utilisation du dispositif à étudier.
- ◆ Les rapports d'études complets portant sur l'évaluation de la biocompatibilité de la combinaison [DM+substance active] devront être joints.

5.2. Données relatives à la sécurité virale

En cas de substances d'origine animale, le dossier doit comprendre des données démontrant la sécurité virale. En particulier la maîtrise du risque TSE doit être documentée.

5.3. Données cliniques relatives à la sécurité de la substance accessoire

Les données des essais effectués pour évaluer la sécurité clinique de la substance doivent tenir compte tenu de la destination du dispositif.

La documentation clinique comprend :

- ◆ L'analyse des risques cliniques ;
- ◆ L'évaluation de toute littérature scientifique permettant de démontrer l'équivalence du DM à un DM comparateur et la conformité aux exigences ;
- ◆ Le cas échéant, les résultats des investigations cliniques portant sur le DM en question ;
- ◆ Le cas échéant, une combinaison des 2 ;
- ◆ L'analyse du rapport bénéfice/risque et de la gestion des risques, et notamment des informations sur les risques connus ou prévisibles, les effets indésirables, les contre-indications et les mises en garde ;
- ◆ Les informations détaillées sur la substance médicamenteuse ou sur les tissus, les cellules ou leurs dérivés, ainsi que sur le respect des prescriptions générales en matière de sécurité et de performances et sur la gestion des risques particuliers posés par la substance ou par les tissus, les cellules ou leurs dérivés, ainsi que des éléments de preuve concernant la valeur ajoutée que



présente l'incorporation de ces substances en termes de bénéfice clinique et/ou de sécurité du dispositif ;

- ◆ La notice d'utilisation.

DOSSIER QS DANS LE CADRE D'UN AVIS COMPLEMENTAIRE

1. Sommaire du dossier paginé

2. Information générales et administratives

- ◆ Nom et adresse du fabricant
- ◆ Nom commercial complet du dispositif médical
- ◆ Description du dispositif médical
- ◆ Indication du dispositif médical
- ◆ Voie d'administration
- ◆ Identification de la ou les substance(s) accessoire(s) :
 - dénomination
 - concentration (en poids/poids et en poids/unité de DM)
- ◆ Notice d'utilisation indiquant les contre-indications, les précautions d'emploi et la Durée de conservation (avant ouverture, in situ) identifiant les modifications apportées
- ◆ Etiquetage indiquant expressément l'ajout d'une substance accessoire
- ◆ Le rapport de gestion des risques identifiant les modifications apportées
- ◆ Curriculum vitae des experts utilisés (le cas échéants) ainsi que la démonstration de l'absence de conflit d'intérêt

3. Résumé de l'évaluation faite par le fabricant

Cette partie du dossier comprend :

- ◆ Une explication scientifique de la qualification du produit comme dispositif médical de classe III en application de la règle 14 de l'annexe VIII du règlement 2017/745
- ◆ Une justification de l'ajout d'une substance accessoire et de son activité (bénéfices de l'association dispositif médical-substance)
- ◆ Un résumé critique des conclusions apportées par le fabricant sur la base des données fournies, sur la qualité, la sécurité de l'ajout d'une substance accessoire

4. Documentation relative à la qualité de la substance accessoire

Le dossier doit être structuré comme un dossier de consultation initiale. La structure du dossier est inchangée mais chaque paragraphe sera complété avec la mention « sans changement » si applicable et la justification de l'absence d'impact sur cette partie du dossier.

Les paragraphes où des modifications sont apportées doivent comprendre des données complètes avec une explication de l'impact du changement apporté à la substance ou au dispositif médical.

Pour le contenu de cette section, se référer à l'[annexe 2](#)

5. Données relatives à la sécurité de la substance accessoire

Le dossier doit être structuré comme un dossier de consultation initiale. La structure du dossier est inchangée mais chaque paragraphe sera complété avec la mention « sans changement » si applicable et la justification de l'absence d'impact sur cette partie du dossier.

Les paragraphes où des modifications sont apportées doivent comprendre :

- ◆ des données complètes issues de l'expérimentation préclinique, de la surveillance post-marché et/ou de la littérature,
- ◆ une explication de l'impact du changement apporté à la substance ou au dispositif médical.

Pour le contenu de cette section, se référer à l'[annexe 2](#).

Consultation concernant un dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse à titre accessoire

Décision de l'organisme notifié

1. Nom du produit	2. Numéro de référence de la consultation (<i>Indiquez le numéro attribué par l'ANSM</i>)				
3. Organisme notifié <i>(Indiquez le nom, l'adresse, le numéro de téléphone et l'adresse électronique de la personne à contacter)</i>	4. Nom de la personne soumettant la demande d'autorisation du dispositif <i>(Indiquez le nom et l'adresse)</i>				
5. Décision de l'organisme notifié					
<p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Le certificat CE a été émis</p> <p style="text-align: center;"><input type="checkbox"/> Le certificat CE n'a pas été émis</p> <p><i>(Veuillez noter des remarques, le cas échéant)</i></p>					
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;">Signature</td> <td style="width: 50%; border: none;">Date</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="border: none;">Qualité du signataire :</td> </tr> </table>		Signature	Date	Qualité du signataire :	
Signature	Date				
Qualité du signataire :					

Veuillez renseigner toutes les cases et renvoyer le formulaire à l'adresse suivante :
 ANSM
 DMCDIV – dmcdiv@ansm.sante.fr
 Procédure d'avis sur la substance médicamenteuse incorporée à un dispositif médical
 143/147 bd Anatole France
 F-93285 Saint-Denis cedex — France