

The logo for ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé) features the lowercase letters 'ansm' in a bold, sans-serif font. The 'a' and 'n' are purple, the 's' is green, and the 'm' is purple.

Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

The word 'ANSM' is written in a large, white, bold, sans-serif font, centered on a teal background.

Agence d'évaluation, d'expertise et de décision dans
le domaine de la régulation sanitaire des produits de
santé

Les dispositifs médicaux dits « in-house »

Règlement 2017/745 , article 5.5

Corine MAILLARD

Référent Sécurisation et Conformité Réglementaire
Direction des Dispositifs Médicaux, des cosmétiques et des
Dispositifs Médicaux de Diagnostic In Vitro

Présentation générale

Objectifs :

- Permettre de combler des besoins de SP pour un groupe de patients dit « cible »
- Dans des conditions de sécurité satisfaisantes et proportionnées

Moyens définis par le règlement :

- Exonérer les ES de certaines dispositions/obligations (inapplicables ou non opportunes du fait de la spécificité du sujet car il n'y a pas de mise sur le marché des dispositifs médicaux fabriqués; ex : pas de marquage CE, pas de passage devant un organisme notifié)
- Fixer et définir des critères/verrous de sécurité spécifiques à cette pratique



Equilibre entre la possibilité offerte aux ES de fabriquer et d'utiliser en leur sein dans l'intérêt des patients et les nécessaires modalités de cadrage juridique, administratif, technique, médical ...

Un fil conducteur : du texte à la pratique

- **L'article 5.5**
 - Le texte
 - Focus, points saillants et conséquences réglementaires
- **Annexe I** : Exigences générales en matière de sécurité et de performances
- **De l'article 5.5 à la pratique**
 - Les obligations de l'établissement de santé
 - Ce qu'il faut éviter
 - Ce qu'il faut retenir
- **Sur le terrain : quelques exemples**

Conclusion

Article 5.5 texte

5. À l'exception des exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I, les dispositions du présent règlement ne s'appliquent pas aux dispositifs fabriqués et utilisés exclusivement dans les établissements de santé établis dans l'Union, si toutes les conditions suivantes sont remplies:

- a) les dispositifs ne sont pas transférés vers une autre entité juridique;
- b) la fabrication et l'utilisation des dispositifs s'effectuent dans le cadre de systèmes de gestion de la qualité appropriés;
- c) l'établissement de santé justifie dans sa documentation que les besoins spécifiques du groupe cible de patients ne peuvent pas être satisfaits ou ne peuvent pas être satisfaits au niveau de performances approprié par un dispositif équivalent disponible sur le marché;
- d) l'établissement de santé fournit, sur demande, à son autorité compétente des informations concernant l'utilisation de ces dispositifs, qui comportent une justification de leur fabrication, de leur modification et de leur utilisation;
- e) l'établissement de santé établit une déclaration, qu'il rend publique, comprenant:
 - i) le nom et l'adresse de l'établissement de santé de fabrication;
 - ii) les détails nécessaires pour identifier les dispositifs;
 - iii) une déclaration indiquant que les dispositifs satisfont aux exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I et, le cas échéant, des informations sur celles auxquelles il n'est pas entièrement satisfait, accompagnées d'une justification motivée;
- f) l'établissement de santé établit une documentation permettant de comprendre les installations de fabrication, le procédé de fabrication, la conception et les données sur les performances des dispositifs, y compris leur destination, et de manière suffisamment détaillée pour que l'autorité compétente puisse s'assurer que les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I sont remplies;
- g) l'établissement de santé prend toutes les mesures nécessaires pour garantir que l'ensemble des dispositifs sont fabriqués conformément à la documentation visée au point f); et
- h) l'établissement de santé examine l'expérience issue de l'utilisation clinique des dispositifs et prend toutes les mesures correctives nécessaires.

Les États membres peuvent exiger de ces établissements de santé qu'ils transmettent à l'autorité compétente toute autre information pertinente concernant les dispositifs de ce type qui ont été fabriqués et sont utilisés sur leur territoire. Les États membres conservent le droit de restreindre la fabrication et l'utilisation de tout type particulier de dispositif et ont le droit de contrôler les activités des établissements de santé.

Le présent paragraphe ne s'applique pas aux dispositifs qui sont fabriqués à l'échelle industrielle.

Article 5.5 décryptage

■ Cadre général

- Qu'est-ce qu'un DM dit in-house ? Un DM fabriqué/modifié et utilisé exclusivement au sein d'un établissement de santé; conditions cumulatives
- Champ : définition de l'ES large, dont les critères figurent au considérant 30 : prise en charge, soins délivrés aux patients, œuvrer en faveur de la santé publique ;
- Quelles dispositions leur sont applicables ? Explicitement :
 - ✓ Les exigences générales en matière de sécurité et de performances (annexe I)
 - ✓ Pas les autres dispositions de règlement

■ Mais !

- Et outre les dispositions de l'annexe I
- Article 5.5 : « si toutes les conditions suivantes sont remplies » :
 - ✓ Champ restreint
 - ✓ Conditions nombreuses et restrictives

Article 5.5 décryptage

■ Conditions spécifiques 1/4:

- **1 - Tenant aux patients concernés** : groupe cible ayant des besoins spécifiques qui ne peuvent être satisfaits (au niveau de performances approprié) par un DM équivalent sur le marché
 - ✓ Le groupe cible se définit comme un ensemble de patients caractérisés par un besoin identique
 - ✓ Besoins spécifiques : multicritères, exemples: médicaux, morphologiques, temporels ...
- **2 - Tenant aux produits fabriqués** : absence de DM équivalent sur le marché permettant de satisfaire (à un niveau de performance approprié) les besoins spécifiques du groupe cible de patients
 - 2 notions importantes que l'ES doit s'approprier, évaluer, justifier, rechercher :
 - ✓ DM équivalent : pouvant être utilisé dans la même indication que celle envisagée et ayant le même B/R
 - ✓ Disponibilité : cela comprend autant les DM CE que les DM sur mesure, donc l'ES doit avoir une parfaite connaissance du marché et être en capacité de le démontrer, pour s'assurer qu'aucun DM même sur mesure n'est disponible et susceptible de répondre à son besoin

Article 5.5 décryptage

■ Conditions spécifiques 2/4

• 3 - Tenant au lieu d'utilisation :

- ✓ DM non transféré vers une autre entité juridique ; fabrication et utilisation dans la même entité juridique
- ✓ Systèmes de gestion de la qualité appropriés



Constat : pas de normes imposées mais une responsabilité de l'ES dans le choix des modalités à mettre en œuvre et dans sa capacité à démontrer leur bien-fondé et leur efficacité

• 4 - Tenant aux conditions de fabrication :

- ✓ Systèmes de gestion de la qualité appropriés
- ✓ Exclusion de la fabrication à l'échelle industrielle (l'ensemble du règlement s'appliquerait alors, et l'ES serait alors un fabricant *stricto sensu*).



Pas de définition de l'échelle industrielle, du moins dans le règlement; une jurisprudence CJUE définit ces termes comme une succession d'opérations qui peuvent être mécaniques ou chimiques, aux fins d'obtenir un produit standardisé en quantités significatives

Article 5.5 décryptage

- Conditions spécifiques 3/4
 - **5 - Tenant aux obligations « administratives » de l'ES** : (renvoi aux dispositions de l'annexe I)
 - ✓ Documentation détaillée
 - Démontrant/justifiant qu'il n'y a pas de DM équivalent
 - Justifiant la fabrication, la modification et l'utilisation des DM concernés
 - Permettant de comprendre les installations + procédé de fabrication, conception, données sur les performances,
 - Permettant de démontrer la conformité à l'annexe I
 - ✓ Il prend toute mesure nécessaire pour garantir que les DM sont fabriqués conformément à cette documentation

Article 5.5 décryptage

■ Conditions spécifiques 4/4

- ✓ Déclaration rendue publique, comportant :
 - Nom et adresse de l'ES de fabrication
 - Détails nécessaires pour identifier les dispositifs
 - Une déclaration indiquant
 - que les DM satisfont aux exigences générales de sécurité et de performances (annexe I),
 - les exigences auxquelles il n'est pas entièrement satisfait et la justification motivée associée
- ✓ Obligation d'examiner l'expérience issue de l'utilisation clinique des DM
- ✓ Obligation de prendre toutes les mesures correctives nécessaires : cela implique notamment
 - plan d'amélioration continue visant à réduire les risques liés à l'utilisation
 - traçabilité(rappel de l'obligation au terme de laquelle aucun DM équivalent ne doit être disponible)

Annexe I Exigences générales en matière de sécurité et de performances 1/2

■ Exigences générales

- Les dispositifs sont sûrs et efficaces et ne compromettent pas l'état clinique ou la sécurité des patients ni la sécurité ou la santé des utilisateurs ... étant entendu que les risques éventuels liés à leur utilisation constituent des risques acceptables au regard des bénéfices pour le patient et compatibles avec un niveau élevé de protection de la santé et de la sécurité, compte tenu de l'état de l'art généralement admis.
- Réduction/gestion/maîtrise du risque, appliquée, documentée, maintenue; plan de gestion des risques, impliquant suivi et actualisation
- Démonstration de la sécurité et des performances : par des données précliniques et cliniques

Annexe I Exigences générales en matière de sécurité et de performances 2/2

■ Exigences relatives à la conception et à la fabrication

- Validation des procédés (obligation d'actualisation au vu de l'obligation précitée de l'examen de l'expérience issue de l'utilisation clinique)
- Eléments sur propriétés chimiques, physiques et biologiques des matériaux et substances, leur compatibilité, leur toxicité
- Eléments sur élimination ou réduction du risque d'infection
- Incidence des procédés de fabrication (incluant nettoyage, stérilisation) sur les propriétés des matériaux et substances
- Eléments sur propriétés mécaniques des dispositifs (résistance, usure)
- Dispositions spécifiques à certaines catégories de DM ou de substances (ex : DMIA, rayonnements, matières d'origine biologique)

■ Exigences relatives aux informations fournies avec le dispositif

- Mises en œuvre en tant qu'elles sont applicables, au vu de la spécificité du produit qui s'intègre dans une pratique; au cas par cas : notice d'utilisation, état stérile, informations à délivrer au patient

De l'article 5.5 à la pratique

- **En pratique, les obligations qui pèsent sur l'établissement de santé :**
 - Respecter l'ensemble des dispositions et conditions de l'article 5.5 et de l'annexe I, qui concernent autant les activités de fabrication, et l'utilisation, que les caractéristiques produit
 - Choisir et mettre en œuvre toute mesure permettant de garantir ce respect et de le démontrer
 - Choisir et mettre en place des méthodes appropriées et validées
 - Etre en capacité de justifier ses choix
 - Disposer de compétences techniques et réglementaires : exigence de moyens matériels et humains
 - Disposer des compétences et de la capacité d'investiguer les incidents de MV et de mener les actions correctives adéquates
 - Etre en capacité d'effectuer une veille scientifique et réglementaire + une gestion documentaire

De l'article 5.5 à la pratique: Ecueils et confusions à éviter

■ Le DM in-house

- Possibilité pour les établissements de santé de pallier l'indisponibilité d'un produit nécessaire à un groupe de patients présentant des besoins similaires
- Réponse à un besoin non comblé par un DM équivalent
- Il s'agit d'une pratique (activité de fabrication/utilisation), encadrée en tout premier lieu à ce titre

■ Le DM sur mesure

- Réponse au besoin spécifique d'un patient déterminé/identifié
- Il s'agit d'un produit, encadré à ce titre

■ La fabrication 3D

- Outil/procédé de fabrication

De l'article 5.5 à la pratique :

A retenir ^{1/3}

- **L'établissement de santé devient un fabricant « particulier » avec, attachées à ce statut :**
 - Des obligations spécifiques
 - ✓ Documentation : justifications, démonstrations, conception, fabrication, procédés
 - ✓ Mise en œuvre des mesures nécessaires au respect de l'ensemble des éléments contenus dans la documentation ci-dessus
 - ✓ Déclarations : garantissant que l'activité et les produits sont « sécurisés », notamment au vu du respect de l'ensemble des éléments contenus dans la documentation ci-dessus
 - ✓ Suivi de l'utilisation clinique
 - ✓ Choix et application de mesures correctives adaptées
 - Des responsabilités : il est entièrement - et seul - responsable des choix, actions, modalités, réalisations décrites ci-dessus, donc de son action face au patient

De l'article 5.5 à la pratique :

A retenir ^{2/3}

- **Si l'établissement ne répond pas à l'un des critères et conditions fixés à l'article 5.5 :**
 - Soit il devient fabricant au sens de l'ensemble du règlement (DM sur mesure ou en série)
 - Soit il doit mettre en œuvre une investigation clinique *stricto sensu*
- **Surveillance du marché concernant le dispositif médical :** compétence ANSM
- **Matéiovigilance concernant le dispositif médical :** compétence ANSM
- **Tout ce qui concerne la pratique et notamment le contexte administratif** relève des ARS

De l'article 5.5 au terrain :

A retenir 3/3

■ Rappel de la slide 3 :

• Objectifs :

- ✓ Permettre de combler des besoins de SP pour un groupe de patients dit « cible »
- ✓ Dans des conditions de sécurité satisfaisantes

• Moyens :

- ✓ Exonérer les ES de certaines dispositions/obligations (inapplicables ou non opportunes du fait de la spécificité du sujet; ex : pas de marquage CE, pas de passage devant un organisme notifié)
- ✓ Fixer et définir des critères/verrous de sécurité spécifiques à cette pratiques



Equilibre entre la possibilité offerte aux ES dans l'intérêt des patients et les nécessaires modalités de cadrage juridique, administratif, technique, médical ...

■ Constats :

- Conditions très restrictives de l'accès à la fabrication/modification/utilisation de DM dits in-house (combinaison annexe I + ensemble des conditions de l'article 5.5)
- Une responsabilité étendue de l'ES : choix, moyens de mise en œuvre et de démonstration, obligation d'être en mesure de tout justifier, suivi et actualisation

Exemples de DM in-house

■ Constat : peu d'exemples concrets

- Soit parce que c'est une activité qui requiert des exigences et obligations très strictes et restrictives
- Soit parce que les produits fabriqués au sein des ES sont des DM sur mesure, donc hors champ de l'article 5.5 et pour lesquels les dispositions du règlement s'appliquent pleinement sans exception

■ Quelques questions reçues

- Guides de coupe : pas in-house
- Fabrications sur site pour des raisons exclusivement économiques ou temporelles : absence de fondement réglementaire en application de l'article 5.5

Conclusion

- **C'est une possibilité de « pratique de soins » qui intègre la fabrication d'un produit de santé, et qui peut être qualifiée « d'exceptionnelle »**
 - dans l'intérêt de patients (puisque pas d'alternative disponible)
 - strictement encadrée, dans l'intérêt des patients, et ce bien que les dispositions du règlement ne soient pas applicables (à part annexe 1)
 - qui combine, dans l'intérêt des patients, des éléments de sécurisation portant à la fois sur la pratique et sur les produits
 - qui fait porter sur l'ES une responsabilité lourde, étendue et exclusive, du début à la fin de la chaîne : soit, dès la décision d'y recourir, jusqu'à l'utilisation des DM

The lower half of the slide features a teal background with a white diamond shape. The diamond is tilted and partially overlaps a white line that forms a jagged, mountain-like silhouette. The text is positioned on the right side of the teal area.

Avertissement

- Lien d'intérêt : personnel salarié de l'ANSM (opérateur de l'État).
- La présente intervention s'inscrit dans un strict respect d'indépendance et d'impartialité de l'ANSM vis à vis des autres intervenants.
- Toute utilisation du matériel présenté, doit être soumise à l'approbation préalable de l'ANSM.

Warning

- Link of interest: employee of ANSM (State operator).
- This speech is made under strict compliance with the independence and impartiality of ANSM as regards other speakers.
- Any further use of this material must be submitted to ANSM prior approval.