

Numéro unique du document : 2022-2

Date document : septembre 2022

Direction DRD

Personnes en charge : Laurence TESSIER-DUCLOS et Madeleine DUBARRY DE LA SALLE

## Compte rendu

### Comité d'interface

#### Groupe de travail « Règlements DM/DMDIV »

#### Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé / Organisations professionnelles représentatives des industries des DM/DM-DIV

Réunion du 6 septembre 2022 de 14h à 16h - réunion zoom

Nom des Participants	Administration/Direction	Présent	Excusé
CAVALIER Julie	DRD-ANSM		X
CHEDEVILLE Caroline	DRD-ANSM		X
TESSIER-DUCLOS Laurence	DRD-ANSM	X	
DUBARRY DE LA SALLE Madeleine	DRD-ANSM	X	
GEYNET Mathilde	DRD-ANSM	X	
SIRDEY Thierry	DMCDIV-ANSM		X
DI DONATO Pascal	DMCDIV-ANSM	X	
GAFFIERO Muriel	DMCDIV-ANSM	X	
GAIFFE Virginie	DMCDIV-ANSM	X	
LEBRUN Gaëlle	DMCDIV-ANSM	X	
MAILLARD Corine	DMCDIV-ANSM	X	
SOUMET Valérie	DMCDIV-ANSM	X	
LABBE Dominique	DI-ANSM		X
ABOUTH Dominique	DI-ANSM		X
LECARDEZ Thomas	DI-ANSM		X
PONS Isabelle	DI-ANSM		X

Nom des participants	Organisations professionnelles	Présent	Excusé
DE-FAGET Sandrine	DMS-ANSM	X	
LAKEHAL Latifa	SNITEM	X	
VAUGELADE Cécile	SNITEM		X
MACRET Christophe	SNITEM	X	
BOUILLAGUET Séverine	NERES	X	
MASO Hervé	NERES	X	
COPEL Laure-Anne	GIFO	X	
COULON Jérémie	GIFO	X	
THUOT-TAVERNIER Sophie	GIFO		X
COLLIN Arnaud	SIDIV		X
FORTIS Frédéric	SIDIV	X	
MICHEL Bénédicte	SIDIV		X
BOULVIN Caroline	SIDIV		X
NICOUD Lydie	SIDIV	X	
GRANDO Heidi	UNPDM		X
PIANT Frédéric	UNPDM		X
BARNOUIN Laurence	AFIDEO		X
COURTINAT Aurélie	AFIDEO	X	
WURTZ Céline	COMIDENT	X	
PETIT Florence	COMIDENT		X
BREVILLIERS Jean	CERP	X	
HERTZOG Tristan	CSRP	X	
DECHIN Emmanuel	CSRP		X
JEAN Emmanuelle	DGS	X	
PIAT Olivier	DGS	X	

## Préambule

Les échanges et discussions dans le cadre de ce groupe de travail sont libres et ne constituent pas des «décisions» ou des «positions officielles» de l'ANSM.

Les exemples étudiés sont des cas particuliers et ne permettent pas une extrapolation à d'autres situations. Par ailleurs, les réponses apportées aux questions ne peuvent pas être considérées comme officielles ou définitives car elles nécessiteront d'être discutées et consolidées notamment au niveau européen.

Cette réunion est dédiée aux règles de classification des dispositifs, décrites dans les règlements (UE) 2017/745 relatif aux dispositifs médicaux (règlement DM) et (UE) 2017/746 relatif aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (règlement DMDIV), ainsi qu'à l'application de l'article 16 de ces règlements.

## Point 1 - DM combinés/ Article 117 du Règlement DM – SNITEM

**Article 117 - Modification de la directive 2001/83/CE** : À l'annexe I de la directive 2001/83/CE, section 3.2, le point (12) est remplacé par le texte suivant:

*«(12) Lorsque, en application de l'article 1er, paragraphe 8, deuxième alinéa, ou de l'article 1er, paragraphe 9, deuxième alinéa, du règlement (UE) 2017/745 du Parlement européen et du Conseil (\*), un produit est régi par la présente directive, le dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché contient, si ces données sont disponibles, les résultats de l'évaluation de la conformité de la partie constituant le dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dudit règlement, contenus dans la déclaration de conformité UE du fabricant ou dans le certificat délivré par un organisme notifié autorisant le fabricant à apposer le marquage CE sur le dispositif médical.*

*Lorsque le dossier ne contient pas les résultats de l'évaluation de la conformité visés au premier alinéa et que l'évaluation de la conformité du dispositif, s'il est utilisé séparément, requiert l'intervention d'un organisme notifié en vertu du règlement (UE) 2017/745, l'autorité exige du demandeur qu'il fournisse un avis sur la conformité de la partie constituant le dispositif avec les exigences générales en matière de sécurité et de performances énoncées à l'annexe I dudit règlement, émis par un organisme notifié désigné conformément audit règlement pour le type de dispositif en question.*

*(\*) : 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) n° 1223/2009 et abrogeant les directives 90/385/CEE et 93/42/CE du Conseil (JO L 117 du 5.5.2017, p. 1).»*

L'EMA a publié le 22 juillet 2021 une nouvelle version du guide « *Guideline on quality documentation for medicinal products when used with a medical device* » apportant certains éléments de précision sur l'application de l'article 117 du règlement (UE) 2017/745.

### **Question 1 : Périmètre**

Le guide présente certains exemples de dispositifs entrant dans le périmètre de cet article, néanmoins dans encore bien des cas, il paraît difficile de pouvoir confirmer que certains articles entrent dans le périmètre du produit concerné (ex : flacon en verre munis d'un réducteur compte-gouttes, forme collutoire ...). Serait-il possible d'obtenir un positionnement l'ANSM sur une liste plus exhaustive, fournie par les entreprises ? Et si oui comment pourrait-on organiser ces échanges ?

## Discussion

Les exemples qui figurent dans ce guide ont été débattus dans les groupes de travail de l'EMA, et font l'objet d'un consensus dans tous les Etats membres. Les discussions ont lieu au niveau européen, auprès de l'EMA, et non pas au niveau national, auprès de l'ANSM. Aussi, si le fabricant souhaite introduire de nouveaux exemples dans les guides de l'EMA, il faut en faire la demande auprès de cette dernière en apportant les justifications nécessaires, notamment au regard des caractéristiques spécifiques du produit et de sa destination.

### Question 2 : Gestion des modifications

Quelle démarche adopter lorsqu'une modification de la partie qui constitue le dispositif serait considérée comme substantielle dans le cadre du règlement DM mais ne constituerait pas une variation pharmaceutique ? Un nouvel avis serait-il à obtenir auprès d'un organisme notifié entraînant tout de même une mise à jour du module 3 d'un dossier d'AMM au format CTD ?

## Discussion

Certaines modifications d'AMM, liées à des dispositifs médicaux, ne sont pas officiellement listées dans la classification du règlement CE n°1234/2008 relatif aux modifications d'AMM. Une mise à jour de ce texte, en lien avec les nouveaux règlements DM et DMDIV, est prévue pour 2023. A noter, le recours possible à la procédure de classification des variations prévue à l'article 5 du règlement CE n°1234/2008. Le titulaire d'AMM peut demander à l'EMA, et/ou aux autorités compétentes, une recommandation sur la classification d'une modification.

Dès qu'une modification du dispositif peut avoir un impact sur le médicament alors l'avis de l'ON est requis ; en d'autres termes, la nécessité d'obtenir un avis d'un ON dépendra de la modification du dispositif et de son impact sur le médicament. La FAQ de l'EMA du 23 juin 2021 ("*Questions Answers for applicants, marketing authorisation holders of medicinal products and notified bodies with respect to the implementation of the Medical Devices and In Vitro Diagnostic Medical Devices regulations*"; EMA/37991/2019) apporte un certain nombre d'éléments sur ce point. En principe, il y a toujours un rappel dans le module 3 de l'historique des modifications du dispositif médical (soit dans le 3.2.P.7., soit dans le 3.2.A), même si celle-ci n'impacte pas le produit fini.

### Question 3 : Référentiels

Afin de compléter le module 3, le titulaire d'AMM doit intégrer au dossier du médicament des informations relatives aux dispositifs, pouvant intégrer un certain nombre d'essais. Ces données concernant la partie dispositif et devant donc répondre à l'annexe I du règlement (UE) 2017/745, peuvent-elle s'appuyer directement et uniquement sur les méthodologies décrites dans les normes ISO « dispositifs médicaux » ? Par exemple essais interaction contenant/contenu selon norme NF EN ISO 10 993 et non selon référentiels médicament ?

## Discussion

Dans le cas d'un médicament, même s'il intègre un dispositif médical, c'est le référentiel médicament qui s'applique. Certaines normes ISO s'appliquent également en plus de ce référentiel, et peuvent ainsi être utilisées.

Cependant, les essais d'interaction contenant/contenu doivent être effectués avec le produit fini (c'est-à-dire le médicament) et les normes ISO ne suffiront pas.

L'ON se prononce sur la partie dispositif médical et le titulaire de l'AMM prendra en considération le référentiel médicament qui a trait aux interactions contenant/contenu. Cela ne remet pas en question la position de l'ON, il faudra, en plus, que les essais soit effectués sur le médicament en lui-même.

## Point 2 – Qualification et classification

### 2-1 : Procédure d’Helsinki

#### **Question 4 : Point sur la procédure** – NERES

La procédure Helsinki. Le document a été mis à jour et est désormais disponible sur le site de la commission européenne. Pouvez-vous nous informer des produits actuellement discutés dans le cadre de cette procédure ? Est-ce que la France a utilisé ou prévoit-elle de la lancer pour des prochains produits ? Comment sont consultés les opérateurs économiques sur le territoire national, lorsqu’un des produits est visé, afin de compléter votre analyse par des études cliniques ?

#### **Discussion**

Les parties prenantes sont toujours consultées dans le cadre de la procédure d’Helsinki, aussi bien pour apporter des éléments techniques que pour évaluer les propositions de consensus proposées par les autorités compétentes.

Il n’existe pas de liste à proprement parler sur les produits en cours de procédure. C’est la Commission européenne qui gère l’agenda des cas à traiter. Pour obtenir des informations supplémentaires, la Commission européenne et les Etats membres peuvent se tourner vers les fabricants ou les syndicats.

Dans le cas où le fabricant n’est pas syndiqué, ce dernier peut poser la question de qualification/classification à son autorité compétente. Au besoin cette dernière déclenchera une enquête européenne pour obtenir un consensus.

Des guides MDCG sont publiés, et mis régulièrement à jour. Ils permettent de comprendre les approches et la logique de qualification et classification des dispositifs. Le « *Manual on Borderline and Classification for Medical Devices* », qui est en cours de révision, explicite en détail les cas et le rationnel ayant permis d’aboutir à un consensus. Tous ces documents s’enrichissent au fur et à mesure des enquêtes.

### 2-2 : Tests SARS-CoV2

#### **Question 5 : classification des tests SARS-CoV2** – SIDIV

L’ANSM aurait-elle connaissance de plan à plus ou moins court terme pour déclasser les tests de dépistage du SARS-CoV-2 de la classe D à la classe C ?

#### **Discussion**

L’ANSM n’a pas connaissance pour le moment d’une évolution envisagée pour la classification des tests SARS CoV-2 de classe D en classe C.

### 2-3 : Guide MDCG 2021-24

#### **Question 6 : Accessoires DMIA** – SNITEM

##### ***Annexe VIII – Chapitre II – Paragraphe 3.2 du RDM :***

*Si le dispositif en question est destiné à être utilisé en combinaison avec un autre dispositif, les règles de classification s’appliquent séparément à chacun des dispositifs. Les accessoires d’un dispositif médical sont classés en soi, indépendamment des dispositifs avec lesquels ils sont utilisés.*

##### ***Annexe VIII – Chapitre III – Paragraphe 5.4, règle 8 du RDM :***

*Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs de type chirurgical pour un usage à long terme relèvent de la classe IIb, sauf :*

- *s'ils sont destinés à être placés dans les dents, auquel cas ils relèvent de la classe IIa,*
- *s'ils sont destinés à être utilisés en contact direct avec le cœur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils relèvent de la classe III,*
- *s'ils ont un effet biologique ou sont absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils relèvent de la classe III,*
- *s'ils sont destinés à subir une transformation chimique dans le corps, auquel cas ils relèvent de la classe III, sauf s'ils sont placés dans les dents, ou*
- *s'ils sont destinés à administrer des médicaments, auquel cas ils relèvent de la classe III,*
- *s'il s'agit de dispositifs implantables actifs ou de leurs accessoires, auxquels cas ils relèvent de la classe III,*
- *s'il s'agit d'implants mammaires ou de treillis chirurgicaux, auxquels cas ils relèvent de la classe III,*
- *s'il s'agit de prothèses articulaires totales ou partielles, auquel cas ils relèvent de la classe III, à l'exception des composants annexes tels que les vis, les cales, les plaques et les instruments, ou*
- *s'il s'agit de prothèses discales ou de dispositifs implantables entrant en contact avec la colonne vertébrale, auxquels cas ils relèvent de la classe III, à l'exception des composants tels que les vis, les cales, les plaques et les instruments.*

Le guide MDCG 2021-24 indique en matière d'illustration de la règle 8 tiret 6 que l'ensemble des accessoires de DMIA sont de classe III même si non implantables ou non actifs. Cela conduit notamment à classer en III des câbles pour programmeur ou des clés dynamométriques. Cette situation :

- n'est pas cohérente avec la règle 3.2 qui prévoit que les accessoires sont classés en soi, indépendamment des dispositifs avec lesquels ils sont utilisés
- n'est pas cohérente avec le principe de classification du règlement basé sur la destination et l'approche fondée sur les risques
- ne pouvait être anticipée et représente donc une forme d'établissement rétroactif d'une nouvelle règle

Ce sujet vous semble-t-il pouvoir être réouvert au niveau du MDCG ?

## **Discussion**

Les accessoires de DMIA ont toujours été considérés comme des DMIA (cf le guidance Meddev 2.1-2 relatif aux DMIA (directive 90/385/CEE)) avec une procédure de marquage CE assimilable à celle des dispositifs médicaux de classe III. La classe III n'est pas véritablement une nouveauté du règlement. Il n'y a donc pas de « sur-classement » des accessoires de DMIA mais le maintien d'une procédure de marquage CE, qui apparaît la plus opportune en termes de niveau de risque des dispositifs.

L'ouverture du sujet n'est pas à l'ordre du jour. Toutefois s'il y avait contestation sur les implications de la rédaction du règlement DM (classe III de certains DM), et sur la base de justifications pertinentes, la Commission peut être saisie par les parties prenantes.

## **Question 7 : Substances – SNITEM**

### **Annexe I – Chapitre II - Point 12.2 du RDM :**

*Les dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci sont, le cas échéant et uniquement pour les aspects ne relevant pas du présent règlement, conformes aux exigences applicables prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, en ce qui concerne l'évaluation de l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion, la tolérance*

*locale, la toxicité, les interactions avec d'autres dispositifs, médicaments ou substances et les risques d'effets indésirables, comme le prévoit la procédure d'évaluation de la conformité applicable en vertu du présent règlement.*

La définition de substances fait référence à la directive 2001/83/CE du médicament. Est-il acceptable de faire référence à l'usage bien établi pour les substances considérées comme des excipients au titre des référentiels médicaments dans le cadre de la démonstration de l'exigence 12.2 ?

## **Discussion**

Le point 12.2 de l'annexe I, relative aux exigences générales, fait référence à la directive médicament en ce qui concerne la cinétique des substances et non pas la définition.

Dans le domaine du médicament, l'usage médical bien établi permet au demandeur de l'AMM de démontrer, par une bibliographie scientifique appropriée et détaillée, les caractéristiques non-cliniques et cliniques de son médicament basées sur l'usage depuis au moins 10 ans en France ou dans l'Union européenne. Cette notion concerne un médicament et non une substance particulière. Le but des études ADME est d'étudier le comportement de la substance dans l'organisme par rapport à une formulation donnée. Ainsi, même dans le cas d'un « usage médical bien établi », des études de cinétique supplémentaires spécifiques au produit en question peuvent être requises.

Par ailleurs, s'appuyer sur la monographie Pharmacopée de la substance laquelle apporte des informations sur la qualité de la substance ne dispense pas d'effectuer des études de cinétique.

Dans tous les cas, un dispositif médical doit être conforme aux exigences du règlement, notamment au point 12.2 des exigences générales pour les dispositifs médicaux composés de substances.

## **Question 8 : Substances – SNITEM**

### **Annexe VIII – Chapitre III – Point 4.1, règle 1 :**

*Tous les dispositifs non invasifs relèvent de la classe I, sauf si l'une des règles ci-après s'applique.*

### **Annexe VIII – Chapitre III – Paragraphe 7.8, règle 21 :**

*Les dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou par application sur la peau et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci relèvent:*

- *de la classe III si les substances en question, ou les produits de leur métabolisme, sont systématiquement absorbés par le corps humain conformément à la destination du dispositif,*
- *de la classe III si les substances en question atteignent leur destination dans l'estomac ou plus loin dans le tractus gastro-intestinal et si elles, ou les produits de leur métabolisme, sont systématiquement absorbés par le corps humain,*
- *de la classe IIa si les substances en question sont appliquées sur la peau ou si elles sont appliquées dans la cavité nasale ou buccale jusqu'au pharynx et atteignent leur destination dans ces cavités, et*
- *de la classe IIb dans tous les autres cas.*

### **Guide MDCG 2021-24 - règle 1 :**

*Note 1: Intact skin includes the skin around an established stoma unless the skin is breached. Signs of breached skin include, but not limited to, tears, erythema, oedema, weeping and infection. The definition of intact skin must apply for the continuous use of the device.*

*Note 2: Ultrasound gels are not to be absorbed or locally dispersed within the body at the site of action in order to achieve their intended purpose*

Le guide MDCG 2021-24 indique (cf. Note 1 de la règle 1) que les gels pour ultrasons ne sont ni dispersés ni absorbés dans l'organisme. Faut-il comprendre que l'inclusion de ces dispositifs dans la règle 1, et par conséquent leur exclusion de la règle 21, repose sur le fait qu'ils ne sont pas absorbés ou dispersés localement pour atteindre leur destination et que de fait, d'autres dispositifs composés de substances pourraient être exclus de la règle 21 selon ce même critère?

### **Discussion**

Un gel ultra-sons est une interface entre le dispositif médical et la peau pour permettre l'utilisation de ce dispositif, il s'agit donc d'un accessoire du dispositif médical. Il n'est destiné ni à être absorbé, ni à traiter la peau. Si les dispositifs dont il est question sont en tout point similaires au gel ultra-sons, et à sa destination d'interface, alors la note 1 du guide peut s'y appliquer. A noter que la destination d'un dispositif est un élément très important à prendre en compte.

Dans tous les autres cas, cet exemple n'est pas transposable.

### **Question 9 : Substances – SNITEM**

Le guide de classification MDCG 2021-24 ne définit pas la notion d'absorption bien qu'une précision soit apportée sur la notion d'absorption systémique. Sur quels critères doit se baser l'absorption d'une substance, notamment dans le cadre de l'application sur la peau ou dans les cavités (orale, nasale, vaginale ou auriculaire) ? L'application de la règle 21 peut-elle dépendre du niveau de pénétration ?

### **Discussion**

La pénétration n'est pas le seul critère à prendre en compte pour évaluer si la substance est absorbée ou non; les caractéristiques techniques du dispositif et sa destination, notamment, sont également à prendre en compte. Dès que la substance « disparaît » de la surface où elle est appliquée, la substance est considérée comme étant absorbée. La notion d'absorption est à différencier de l'absorption systémique. En effet, même si un dispositif médical n'est destiné qu'à agir dans les couches superficielles de la peau, celui-ci est considéré comme étant absorbé. Par ailleurs, la notion d'absorption est différente selon la finalité cosmétique (concernant les produits cosmétiques) ou médicale (concernant, notamment, les dispositifs médicaux).

## **2-4 : Règle 3 de l'annexe VIII du RDM**

### **Question 10 : Substances – SNITEM**

#### ***Annexe I – Chapitre II - Point 12.2 :***

*Les dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci sont, le cas échéant et uniquement pour les aspects ne relevant pas du présent règlement, conformes aux exigences applicables prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, en ce qui concerne l'évaluation de l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion, la tolérance locale, la toxicité, les interactions avec d'autres dispositifs, médicaments ou substances et les risques d'effets indésirables, comme le prévoit la procédure d'évaluation de la conformité applicable en vertu du présent règlement.*

#### ***Annexe VIII – Chapitre III – Point 4.3, règle 3 :***

*Tous les dispositifs non invasifs visant à modifier la composition biologique ou chimique des tissus ou cellules humains, du sang, d'autres liquides corporels ou d'autres liquides destinés à être implantés ou administrés dans le corps relèvent de la classe IIb, sauf si le traitement pour lequel le dispositif est utilisé consiste en une filtration, une centrifugation ou des échanges de gaz ou de chaleur, auxquels cas ils relèvent de la classe IIa.*

*Tous les dispositifs non invasifs consistant en une substance ou un mélange de substances et destinés à une utilisation in vitro en contact direct avec des cellules, tissus ou organes humains prélevés dans le corps humain ou utilisés in vitro avec des embryons humains avant leur implantation ou leur administration dans le corps relèvent de la classe III.*

Les exigences du point 12.2 de l'annexe I du MDR concernant l'ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion, tolérance locale, toxicité...) sont-elles applicables aux dispositifs de la règle 3 lorsque les substances qui composent le DM ne sont pas destinées à être introduites dans le corps humain mais peuvent rester à l'état de trace dans les tissus réinjectés (ex : solutions de conservation d'organe) ?

### **Discussion**

Les dispositifs médicaux concernés par la règle 12.2 des exigences générales sont destinés à être introduits dans le corps humain, or ce n'est pas le cas des solutions de conservation d'organes par exemple. Ainsi, la règle 12.2 ne s'applique pas aux produits soumis à la règle 3 (dispositifs non invasifs consistant en une substance destinée à une utilisation *in vitro* en contact direct avec des cellules, tissus ou organes, etc.) lorsque les substances qui composent le DM ne sont pas destinées à être introduites dans le corps humain.

## **2-5 : Règle 14 de l'annexe VIII du RDM**

### **Question 11 : Poches à sang – SNITEM**

#### ***Annexe VIII – Chapitre III – Point 7.1, règle 14 du RDM :***

*Tous les dispositifs incorporant comme partie intégrante une substance qui, utilisée séparément, peut être considérée comme un médicament au sens de l'article 1er, point 2, de la directive 2001/83/CE, y compris un médicament dérivé du sang ou du plasma humain tel que défini à l'article 1er, point 10, de ladite directive, et dont l'action est accessoire à celle des dispositifs, relèvent de la classe III.*

Les poches à sang contenant du citrate comme anticoagulant doivent-ils maintenant passer en classe III (règle 14) comme les poches à sang contenant de l'héparine ? Les exigences du point 12.2 de l'annexe I du règlement DM sont-elles applicables aux substances contenues dans les poches à sang y compris aux adjuvants non médicamenteux ? Le citrate n'est effectivement pas spécifiquement cité dans le guide MDCG 2021-24 contrairement à l'héparine.

Argumentaire : la seule fonction et le principal objectif des solutions à base de citrate (des solutions de CPD et CPDA-1) dans les poches à sang est d'assurer des conditions de stockage optimales pour le sang et les composants sanguins. Le citrate contenu dans les solutions lie le calcium, ce qui empêche la cascade de coagulation et assure la libre circulation du sang dans le set de poches à sang extracorporel. Bien qu'une partie de la solution à base de citrate puisse être transfusée dans la circulation sanguine des patients par le biais des processus de transfusion standard, cela n'est pas fait dans le but (utilisation prévue) d'avoir des propriétés de traitement ou de prévention des maladies chez les êtres humains (et ces solutions ne sont pas utilisées pour établir un diagnostic médical). En tant que tels, l'utilisation et l'action prévue du citrate contenu dans CPD et de la solution à base de CPDA-1 citrate ne répondent pas à la définition d'un médicament selon l'article 1(2), paragraphe a), de la directive 2001/83/CE.

En outre, l'Agence européenne des médicaments (EMA) publie des informations sur tous les médicaments autorisés dans l'Espace économique européen dans le cadre de la base de données de

l'article 57, selon laquelle le CPD/CPDA-1 (solution anticoagulante à base de citrate) n'est pas enregistré comme médicament en tant que tel sur le marché européen.

## Discussion

Le citrate est un anticoagulant, comme l'héparine. Son mode d'action n'est pas physique, mais pharmacologique. Ainsi, la règle 14 semble s'appliquer à ce cas précis. L'ANSM a conscience que cette disposition a des conséquences, compte tenu, notamment, du fait que les directives mentionnaient une disposition d'une dérogatoire (la règle 18), qui n'existe plus avec le règlement DM. D'une façon générale ce n'est pas parce qu'une substance n'a pas d'AMM, qu'elle ne doit pas être considérée comme relevant de la règle 14, dès lors que son mode d'action est pharmacologique, immunologique ou métabolique et que son rôle est accessoire à celui du dispositif médical concerné.

La Commission européenne a sollicité l'EMA en août sur la question du citrate dans les poches à sang. Ce sujet est en cours au niveau européen, et à ce stade, il n'y a pas de d'indication sur une dérogation possible de la règle 14 pour ce cas.

## 2 -6 : Guide MDCG 2022-5

### **Question 12 : Guide MDCG 2022-5 et conservateurs dans les dispositifs multi-doses ([lien](#)) – SNITEM**

Un grand nombre de dispositifs composés de substances, (solution, gels...) comportent des conservateurs afin de garantir leur conformité en matière de bio charge, notamment dans le cas des dispositifs multi doses où le risque de contamination du produit lors de l'utilisation est plus grand.

Ces conservateurs ont en général une action antimicrobienne afin de limiter le développement de microorganismes tels que bactéries, champignons etc. Certains conservateurs peuvent également protéger le produit d'autres facteurs environnementaux comme les antioxydants.

Le guide MDCG 2022-5 donne, dans la partie 1.2.5.2, des exemples généraux de substances (antioxydants, agents de chélation...) qui utilisées séparément peuvent être considérées comme un médicament mais sans fonction accessoire du fait de leur concentration et de la faible quantité disponible pour l'organisme. Cependant, dans la partie 1.2.6.1 première note de ce même guide, en guise d'exemple, il est précisé que les solutions incorporant des substances avec une action ancillaire, telles que les conservateurs restent des DM. Les conservateurs semblent donc ici considérés comme ayant une action ancillaire. La lecture de ces deux parties du guide crée donc une confusion.

Pourriez-vous nous confirmer que la présence de conservateur dans un DM sous forme de solution ou de gel n'implique pas systématiquement que ce conservateur (par exemple de type anti-microbien) a une action accessoire et qu'il est bien possible pour le fabricant de démontrer comme prévu au point 1.2.5.2 que cette substance, qui utilisée séparément peut être considérée comme un médicament, n'a pas d'action accessoire au regard de la quantité réellement disponible pour l'organisme. Ainsi l'application de la règle 14 n'est pas non plus systématique pour ces mêmes DM.

## Discussion

La partie 1.2.6.1. du guide GCDM 2022-5 indique qu'un produit peut avoir le statut de dispositif médical, même s'il contient des substances qui, dans d'autres contextes, seraient considérées comme un médicament, par exemple un conservateur antimicrobien. Il s'agit d'une étape de qualification. Puis, la deuxième étape, 1.2.5.2., qui est une étape de classification, prend en considération l'action de la substance au sein du dispositif médical, ainsi que la démonstration dans le dossier technique du fabricant que cette substance, pour cette destination précise, avec ce dispositif médical précis, agit

uniquement comme un conservateur et non comme une substance antiseptique, ce qui permet ainsi de s'affranchir de la règle 14.

## 2-7: Règle 21 de l'annexe VIII du RDM

### **Question 13 : Substances et règle 21 – SNITEM**

#### **Annexe I – Chapitre II - Point 12.2 du RDM :**

*Les dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci sont, le cas échéant et uniquement pour les aspects ne relevant pas du présent règlement, conformes aux exigences applicables prévues à l'annexe I de la directive 2001/83/CE, en ce qui concerne l'évaluation de l'absorption, la distribution, le métabolisme, l'excrétion, la tolérance locale, la toxicité, les interactions avec d'autres dispositifs, médicaments ou substances et les risques d'effets indésirables, comme le prévoit la procédure d'évaluation de la conformité applicable en vertu du présent règlement.*

#### **Annexe VIII – Chapitre III – Paragraphe 7.8, règle 21 :**

*Les dispositifs qui sont composés de substances ou de combinaisons de substances qui sont destinées à être introduites dans le corps humain par un orifice du corps ou par application sur la peau et qui sont absorbées par le corps humain ou dispersées localement dans celui-ci relèvent:*

- *de la classe III si les substances en question, ou les produits de leur métabolisme, sont systématiquement absorbés par le corps humain conformément à la destination du dispositif,*
- *de la classe III si les substances en question atteignent leur destination dans l'estomac ou plus loin dans le tractus gastro-intestinal et si elles, ou les produits de leur métabolisme, sont systématiquement absorbés par le corps humain,*
- *de la classe IIa si les substances en question sont appliquées sur la peau ou si elles sont appliquées dans la cavité nasale ou buccale jusqu'au pharynx et atteignent leur destination dans ces cavités, et*
- *de la classe IIb dans tous les autres cas.*

Les dispositifs composés de substances et répondant aux critères de classification de la règle 21 font l'objet d'une évaluation de la sécurité spécifique décrite au point 12.2 de l'annexe I du règlement (UE) 2017/745. Cette évaluation appelée couramment évaluation de l'ADME (absorption, distribution, métabolisme, excrétion, tolérance locale, toxicité...) doit être réalisée en prenant en considération l'annexe I de la directive 2001/83/CE qui constitue le référentiel dédié aux médicaments.

Il nous apparaît que certains dispositifs composés de substances et introduits dans l'organisme de manière invasive chirurgicale, tel que les fillers ou les prothèses recouvertes d'hydroxyapatite, ne répondent pas à la règle 21 (orifice naturelle ou dispersion locale). Cependant, la rédaction de l'exigence 12.2 de l'annexe I du MDR paraît plus large dans son périmètre que celui de la règle 21. Aussi les dispositifs composés de substances et destinés à être administrés à l'organisme de manière invasive chirurgicale, bien que non concernés par la règle 21 doivent-ils répondre aux exigences spécifiques du point 12.2 de l'annexe I du MDR ?

### **Discussion**

L'exigence 12.2 de l'annexe I du règlement DM est effectivement plus large dans son périmètre que celui de la règle 21. Ainsi, les dispositifs composés de substances et destinés à être administrés à l'organisme de manière invasive chirurgicale, bien que non concernés par la règle 21 doivent répondre aux exigences spécifiques du point 12.2 de l'annexe I du règlement DM.

## 2-8: Substances extraites de plantes

### **Question 14 : Substances extraites de plantes – SNITEM**

#### **Annexe I – Chapitre II – point 13.3 du RDM:**

*Pour les dispositifs fabriqués à partir de substances biologiques non viables autres que celles visées aux sections 13.1 et 13.2, le traitement, la conservation, le contrôle et la manipulation de ces substances sont effectués de manière à garantir la sécurité des patients, des utilisateurs et, s'il y a lieu, d'autres personnes, y compris dans la chaîne d'élimination des déchets. En particulier, la sécurité en ce qui concerne les virus et autres agents transmissibles est assurée par des méthodes d'approvisionnement appropriées et par l'application de méthodes validées d'élimination ou d'inactivation au cours du processus de fabrication*

Le règlement (UE) 2017/745 ajoute au point 13.3 de l'annexe I une exigence spécifique sur les procédés de fabrication des dispositifs fabriqués à partir de substances biologiques non viables autres que celles visées aux sections 13.1 et 13.2 (DM origine humaine & DM origine animale).

Les substances extraites de plantes sont-elles considérées comme des substances biologiques non viables au titre du règlement DM et leur utilisation dans un dispositif impose-t-elle d'appliquer les exigences décrites au point 13.3 de l'annexe I ?

#### **Discussion**

A ce jour, rien ne permet d'exclure les substances issues de plantes des substances biologiques, telles qu'écrites au point 13.3 de l'annexe I. Ainsi, il apparaît logique que la règle générale s'applique à la biologie végétale et que des contrôles soient réalisés. Cette disposition est cohérente avec l'esprit du règlement, soit la sécurité d'usage pour les patients et les utilisateurs.

### Point 3 - Article 16 du règlement DM

#### **Question 15 : Déconditionnement de DM par les grossistes répartiteurs – CSRP**

#### **Article 16 - Cas dans lesquels les obligations des fabricants s'appliquent aux importateurs, aux distributeurs ou à d'autres personnes :**

1. Un distributeur, un importateur ou une autre personne physique ou morale s'acquitte des obligations incombant aux fabricants s'il procède à l'une des tâches suivantes:

a) mettre à disposition sur le marché un dispositif sous son nom propre, sous sa raison sociale ou sous sa marque déposée, sauf si un distributeur ou un importateur conclut avec le fabricant un accord selon lequel ce dernier est mentionné en tant que tel sur l'étiquette et demeure responsable du respect des exigences imposées aux fabricants par le présent règlement;

b) modifier la destination d'un dispositif déjà mis sur le marché ou mis en service;

c) modifier un dispositif déjà mis sur le marché ou mis en service d'une manière telle que cela peut influencer sur la conformité avec les exigences applicables. Le premier alinéa ne s'applique pas aux personnes qui, sans être considérées comme des fabricants au sens de l'article 2, point 30), assemblent un dispositif déjà sur le marché ou l'adaptent à l'intention d'un patient donné sans en modifier la destination.

2. Aux fins du paragraphe 1, point c), ne sont pas considérées comme des modifications d'un dispositif susceptibles d'influer sur la conformité avec les exigences applicables:

a) la fourniture, traduction comprise, des informations fournies par le fabricant en application de l'annexe I, section 23, relatives à un dispositif déjà mis sur le marché, et des informations complémentaires nécessaires à la commercialisation du dispositif dans l'État membre concerné;

b) les modifications apportées au conditionnement extérieur d'un dispositif déjà mis sur le marché, y compris toute modification de la taille du conditionnement, si le reconditionnement est nécessaire à la commercialisation du dispositif dans l'État membre concerné et s'il est effectué dans des conditions telles qu'il n'altère en aucune façon l'état d'origine du dispositif. Dans le cas de dispositifs mis sur le marché à l'état stérile, il est présumé que l'état d'origine du dispositif est altéré si le conditionnement nécessaire pour en préserver l'état stérile est ouvert, endommagé ou altéré de toute autre manière par le reconditionnement.

3. Un distributeur ou un importateur qui réalise l'une des activités mentionnées au paragraphe 2, points a) et b), indique sur le dispositif ou, si c'est impossible, sur son conditionnement ou dans un document accompagnant le dispositif, l'activité effectuée, ainsi que son nom, sa raison sociale ou sa marque déposée, son siège social et l'adresse à laquelle il peut être joint afin de pouvoir établir son emplacement.

Les distributeurs et les importateurs veillent à disposer d'un système de gestion de la qualité prévoyant des procédures qui garantissent que la traduction des informations est fidèle et à jour, que les activités mentionnées au paragraphe 2, points a) et b), sont réalisées par des moyens et dans des conditions qui préservent l'état d'origine du dispositif et que le conditionnement du dispositif reconditionné n'est ni défectueux, ni de piètre qualité, ni en mauvais état. Le système de gestion de la qualité comporte, entre autres, des procédures garantissant que le distributeur ou l'importateur est informé de toute mesure corrective prise par le fabricant en rapport avec le dispositif en question afin de résoudre des problèmes de sécurité ou de mettre le dispositif en conformité avec le présent règlement.

4. Au moins vingt-huit jours avant la mise à disposition sur le marché du dispositif réétiqueté ou reconditionné, les distributeurs ou importateurs effectuant toute activité visée au paragraphe 2, points

a) et b), informent le fabricant et l'autorité compétente de l'État membre dans lequel ils entendent mettre le dispositif à disposition de l'intention de mettre le dispositif réétiqueté ou reconditionné à disposition et fournissent, sur demande, au fabricant et à l'autorité compétente, un exemplaire ou une maquette du dispositif réétiqueté ou reconditionné, accompagné de toute étiquette et toute notice d'utilisation traduites. Dans ce même délai de vingt-huit jours, le distributeur ou l'importateur transmet à l'autorité compétente un certificat, délivré par un organisme notifié désigné pour le type de dispositifs faisant l'objet des activités mentionnées au paragraphe 2, points a) et b), attestant que le système de gestion de la qualité du distributeur ou de l'importateur est conforme aux exigences du paragraphe 3.

Le déconditionnement de DM pour vendre ces dispositifs à l'unité aux officines afin de répondre aux prescriptions en unité de vente est-il soumis aux exigences des points 2, 3 et 4 de l'article 16 du règlement DM ?

## Discussion

Le guide 2021-26 apporte des précisions sur cet article 16. Il donne des exemples pour lequel le reconditionnement est nécessaire, notamment dans le cas d'une prescription médicale bien établie, de la fourniture aux établissements de santé avec un conditionnement adapté à leur besoin (cas des appels d'offres), ou en cas de nécessité pour le remboursement. Par ailleurs, le paragraphe 2 de l'article 16 ne s'applique pas dans le cas de division de grandes unités en plus petites unités pour des conteneurs de transports, tant que l'emballage extérieur prévu par le fabricant pour l'utilisateur final n'est pas altéré.

Ainsi, trois cas se dégagent de ces dispositions :

- 1) Le fabricant a prévu un emballage unitaire pour l'utilisateur final présentant l'ensemble des éléments assurant sa traçabilité (UDI, notice, etc.), et sans altérer l'état d'origine du dispositif (comme l'état de stérilité). Dans ce cas, le grossiste répartiteur peut déconditionner le produit à l'unité et l'article 16 ne s'applique pas.
- 2) Le fabricant a prévu un emballage comportant plusieurs dispositifs pour l'utilisateur final (il n'y a pas d'emballage unitaire pour chaque dispositif médical). Le déconditionnement à l'unité implique une modification de la taille du conditionnement. Or, le produit doit pouvoir être tracé par son IUD et être délivré avec sa notice d'utilisation. Ainsi, l'article 16, paragraphes 2, 3 et 4 s'appliquent pour tout distributeur, (grossiste-répartiteur, PSAD...) effectuant le déconditionnement lui-même.
- 3) Même schéma mais le distributeur a établi un contrat avec le fabricant. Dans ce cas, l'article 16, paragraphes 2, 3, et 4 ne s'appliquent pas au distributeur, si le fabricant prend la responsabilité de la modification de taille de l'emballage (l'opérateur effectue ses activités sous contrôle du fabricant grâce à un contrat).

Les points 2, 3 et 4 s'appliquent aux distributeurs, aux grossistes répartiteurs, aux PSAD dès lors qu'il y a une modification du conditionnement prévu par le fabricant pour l'utilisateur final, sauf si un contrat a été établi avec le fabricant. L'activité de déconditionnement est alors effectuée sous la responsabilité et le contrôle du fabricant.

Il est impératif que la traçabilité de ces activités de déconditionnement et reconditionnement soient encadrées jusqu'au patient.

Les représentants des grossistes-répartiteurs, font part de la difficulté de mise en place de ces dispositions concernant de leurs activités, ainsi que du risque de rupture de la distribution de certains

dispositifs médicaux, notamment concernant les dispositifs médicaux qui sont remboursés à l'unité, mais dont le fabricant n'a pas prévu des conditionnements unitaires. Par ailleurs, ils ont insisté sur la nécessaire sensibilisation des pharmaciens d'officine, et des fabricants sur ces dispositifs. A ce jour, environ 200 références sont concernées par ces dispositions.

L'ANSM a pris connaissance des difficultés rencontrées, et échangera avec la DGS sur ce point. Elle invite les représentants des grossistes-répartiteurs à se rapprocher également du ministère de la santé.

## Point 4 – Annexe IX, Chapitre III, dispositions administratives

### **Question 16 : application de l'annexe IX, Chapitre III, dispositions administratives - SNITEM**

#### **Annexe IX – Chapitre III – dispositions administratives :**

*7. Le fabricant ou, lorsque le fabricant ne dispose pas d'un siège social dans un État membre, son mandataire tient à la disposition des autorités compétentes, pendant une période expirant au plus tôt dix ans après la mise sur le marché du dernier dispositif, et dans le cas de dispositifs implantables, au plus tôt quinze ans après:*

- la déclaration de conformité UE,
- la documentation visée à la section 2.1, cinquième tiret, notamment les données et les enregistrements résultant des procédures visées à la section 2.2, point c), deuxième alinéa,
- les informations relatives aux modifications visées à la section 2.4,
- la documentation visée à la section 4.2, et
- les décisions et rapports de l'organisme notifié visés à la présente annexe.

*8. Chaque État membre exige que la documentation visée à la section 7 soit tenue à la disposition des autorités compétentes pendant la période indiquée à ladite section si un fabricant, ou son mandataire, établi sur son territoire fait faillite ou met fin à son activité commerciale avant la fin de cette période.*

Nous avons été interrogés par plusieurs de nos adhérents suite à des audits réalisés par leur ON dans le cadre du MDR sur les moyens à mettre en œuvre pour répondre au point 8 de l'annexe IX : Est-ce que ce sujet a déjà été discuté au niveau français. Cette exigence n'a, à notre sens, pas été traitée dans l'ordonnance 2022-582. Savez-vous si elle le sera dans la partie réglementaire.

#### **Discussion**

L'ANSM a reçu plusieurs questions de la part notamment des fabricants concernant la disposition 8 de l'annexe IX. Cette disposition fait référence à la situation dans laquelle le fabricant ou son mandataire fait faillite ou met fin à son activité commerciale. Il est indiqué, dans ce cas précis, que le fabricant doit mettre à disposition de l'autorité compétente la documentation détaillée au point 7 de cette même annexe. C'est donc une obligation du fabricant. C'est à ce dernier de prévoir une procédure prévoyant la mise à disposition de la documentation par des moyens fiables, durables et accessibles, sur demande de l'ANSM pendant toute la période indiquée à ladite section, et ce même si le fabricant ou son mandataire n'exerce plus. L'ANSM ne doit pas recevoir systématiquement cette documentation mais uniquement sur demande, et ce n'est pas à l'ANSM d'en prévoir les modalités de transmission, ni de les valider en amont.

Ce sujet n'est pas prévu d'être mis à l'ordre du jour de la partie réglementaire de la révision du code de la santé publique.

## Point 5 – Obligations générales des distributeurs (article 14 du règlement DM) sur les DM conformes aux directives – Guide MDCG 2021-25

### **Question 17 : Applications des obligations générales des distributeurs (article 14 du règlement DM) sur les DM conformes aux directives – Guide MDCG 2021-25 - SNITEM**

Les contrôles distributeurs prévus par MDR s'appliquent-ils aussi aux produits MDD ou sont-ils limités aux produits MDR ? Le guide MDCG 2021-25 a été publié et précise :

« In addition, the obligations of economic operators set out in the following provisions should also apply to economic operators with respect to 'legacy devices':

- for manufacturers: Article 10 (10), (12)-(15);
- for authorised representatives: Article 11(3)(c)-(g);
- for importers: Article 13(2), 2nd subparagraph, (4), (6)-(8), (10);
- for distributors: Article 14(2), last subparagraph, (4)-(6).”

Certains de nos adhérents nous interrogent sur le fait que le guide MDCG ne cite pas comme applicable aux legacy le 14.2 (a, b, c et d) sur les contrôles. Aussi n'est-il pas nécessaire de retraiter cette question lors du prochain groupe afin d'aligner la réponse de l'ANSM avec le guide MDCG ? D'une façon générale toute information sur les critères d'évaluation par l'ANSM des obligations des distributeurs et importateurs sur le contrôle de conformité serait très utile.

#### **Discussion**

Les obligations des distributeurs de dispositifs sous mesures transitoires, avaient été abordées lors d'une précédente réunion du Groupe de Travail Règlements DM/DMDIV, avant la publication du guide du MDCG 2021-25. Aujourd'hui c'est ce guide qui s'applique.

## Point 6 – Question supplémentaire

### **Question 18 : Guide MDCG 2022-14 - Dérogations à la certification au titre du règlement DM – AFIDEO**

Le guide du MDCG 2022-14 « *MDCG Position Paper ; Transition to the MDR and IVDR ; Notified body capacity and availability of medical devices and ivds* » indique dans son dernier paragraphe des dérogations, et éventuellement des actions des autorités nationales sur la surveillance du marché, pour les entreprises qui démontreraient qu'elles ont mené tous les efforts possibles pour obtenir leur certification à temps mais qui n'y sont pas parvenu. Au sein de l'AFIDEO, certains fabricants vont bientôt se retrouver dans cette situation. A partir de quand ces acteurs peuvent-ils aller voir l'ANSM pour mettre en place ce levier qui est évoqué à la fin de ce guide ? Il y a-t-il un délai ?

#### **Discussion**

Ce guide présente un certain nombre d'actions dans le champ des règlements pour faire face aux difficultés capacitaires des ONs. Les discussions européennes sont toujours en cours à ce jour et la France y tient une place active et prépondérante. A ce stade, il n'y a ni prise de décision formelle, ni consensus au niveau européen sur les modalités permettant d'une part de pallier ces difficultés, d'autre part de permettre la poursuite de la mise sur le marché de DM dont l'indisponibilité entraîne une rupture dans la continuité des soins ou l'organisation des services. Pour autant, les autorités compétentes ont bien conscience de la situation d'engorgement des ONs, et des difficultés ressenties par les fabricants,



qui se répercutent notamment sur la continuité des soins. Elles s'efforcent donc, dans l'attente de dispositions européennes homogènes et contraignantes, de mettre en œuvre, dans le respect des dispositions réglementaires et le souci de préserver les intérêts de santé publique et la continuité des soins, des modalités de gestion strictement encadrées. Dans ce contexte, au vu des prérequis et notamment avec une justification attestant que tous les moyens ont été mis en œuvre pour obtenir un certificat, l'ANSM est amenée à prendre des décisions exceptionnelles et sous conditions. Certains articles du règlement DM peuvent en effet permettre la mise sur le marché de certains dispositifs, sous des conditions précises. Il n'y a pas de délais officiels à ce jour au niveau des dérogations accordées par l'autorité compétente. Le guide 2022-14 est aussi un appel à ce que tous les acteurs se préparent, et prennent leurs responsabilités

Après avoir traité l'ensemble des sujets inscrits à l'ordre du jour, la séance est levée.