

**Avis aux demandeurs**

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 sécurité, la qualité et le profil bénéfique / risque de l'ajout de la substance à un dispositif médical.

Version 18 aout 2010 rev 3 du 17/10/2012

## **Table des matières**

### **1 Cadre réglementaire**

### **2 Objet et portée de ce guide**

### **3 Types de demandes**

3.1 Demande d'avis initial

3.2 Demande d'avis complémentaire : modification de la substance

### **4 Accompagnement de l'innovation et pré-soumission de demande d'essai clinique**

### **5 Procédure de consultation**

5.1 Evaluation de la recevabilité de la demande

5.2 Données nécessaires sur la substance intégrée et format du dossier

5.2.1 Demande d'avis initial

5.2.2 Demande d'avis complémentaire : modification de la substance

5.3 Instruction de la demande

### **6 Suivi**

### **7 Taxes**

### **8 Références**

### **9 Annexes**

9.1 Annexe 1 : Documentation requirement for an initial consultation

9.2 Annexe 2: Documentation requirements for a modification of the ancillary medicinal substance for a class III rule 13 medical device already marked

9.3 Annexe 3: Application Form

9.4 Annexe 4: Example of notification to ANSM of the final decision

## 1 Cadre réglementaire

La directive 93/42/CEE modifiée notamment par la directive 2007/47/CE relative aux dispositifs médicaux :

- prévoit dans l'article 1<sup>er</sup> point 4 et point 4 bis que des dispositifs médicaux (DM) peuvent incorporer une ou des substances médicamenteuses à action accessoire et que ces DM seront évalués selon les règles applicables aux dispositifs médicaux. On parle alors et pour la suite de ce document de dispositif médical combiné (DM combiné).

Il est important de garder à l'esprit que pour déterminer si un produit relève de la directive 2001/83/CE relative aux médicaments ou de la directive 2007/47/CE relative aux DM, il est tenu compte tout particulièrement du mode d'action principal du produit final issu de la combinaison,

- définit dans l'annexe I, point 7.4 les exigences essentielles applicables à ces DM combinés :

- la qualité, la sécurité et l'utilité de(s) substance(s) combinée(s) au DM doivent être vérifiées 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 QSU);

- il revient à l'organisme notifié de vérifier en premier lieu l'utilité de l'ajout de la substance dans le DM puis de solliciter une autorité compétente, nationale ou européenne (EMA European Medicine Agency), en matière de médicament pour un avis sur la qualité et la sécurité de la substance, y compris sur le profil bénéfice/risque lié à l'incorporation de la substance dans le DM (on parle alors pour la suite de ce document d'avis QS);

- l'avis sur la qualité et la sécurité prendra en compte le procédé de fabrication et les données relatives à l'utilité de l'incorporation de la substance au DM émis par l'organisme notifié ;

- toutes modifications apportées à la substance médicamenteuse accessoire au DM et toutes informations obtenues par l'autorité compétente sur la substance pouvant avoir un impact sur le profil bénéfice/risque lié à son ajout dans le DM font l'objet d'un nouvel avis. Concernant les modifications de substance, l'organisme notifié informe l'autorité compétente ayant rendu l'avis initial afin que celle-ci mette à jour si nécessaire l'avis initial. Par ailleurs dès lors qu'une autorité compétente ayant rendu un avis initial sur une substance reçoit des informations sur cette substance, elle réévalue le profil/bénéfice risque lié à l'ajout de la substance au DM et, quel que soit l'avis final, en informe l'organisme notifié.

- prévoit une règle spéciale de classification en classe III (règle 13 de l'annexe IX).

- enfin, propose dans les annexes II et III la procédure d'évaluation de la conformité pour ces DM combinés, en précisant que :

- l'autorité compétente doit rendre son avis dans un délai de 210 jours après réception d'une documentation recevable ;

- l'avis scientifique de l'autorité compétente doit être intégré dans la documentation concernant le dispositif ;

- en arrêtant sa décision, l'organisme notifié prend dûment en considération les avis exprimés lors de la consultation et informe l'autorité compétente concernée de sa décision finale.

De même, la directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, modifiée par la directive 2007/47/CE, prévoit dorénavant des dispositions semblables notamment dans l'article 1<sup>er</sup> sections 4 et 4bis et les annexes I, II et III.

D'autre part, le règlement CE n°1394/2007 du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement CE n°726/2004, au niveau du chapitre 1 article 2 « définitions », précise que dans le cadre d'un dispositif médical comportant des cellules ou des tissus viables, ces cellules ou tissus viables doivent être considérés comme assurant la fonction principale du dispositif. De ce fait un dispositif combiné intégrant comme substance des cellules ou tissus viables correspond à la définition de médicament de thérapie innovante et donc ne peut être considéré comme un DM combiné objet des présentes recommandations.

L'ANSM, Agence Nationale de sécurité du Médicament et des produits de santé, est en France l'autorité compétente pour le médicament à usage humain.

L'ANSM comme les autres autorités compétentes en matière de médicament et l'EMA peuvent ainsi être consultées par l'organisme notifié sélectionné par le fabricant ou son mandataire dans le cadre d'un avis sur la qualité et la sécurité de la substance, y compris sur le profil bénéfice/risque lié à l'incorporation de la substance dans le dispositif. Ceci 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 1<sup>er</sup> de la directive 2001/83/CE annexe I ; en effet, dans un tel cas, l'organisme notifié ne peut consulter que l'EMA.

L'ANSM peut être consultée pour les avis initiaux et les avis complémentaires liés à une modification relative à la substance intégrée au DM combiné à condition que l'avis initial ait été émis par l'ANSM.

## **2 Objet et portée de ce guide**

Le présent guide est élaboré sur la base des textes réglementaires qui définissent le processus général relatif à la réalisation de l'avis QSU et du MEDDEV 2.1/3rev3 « Bordeline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative », qui est une aide dans l'interprétation et l'application de ces textes réglementaires pour la réalisation de l'avis QSU.

Ce guide, destiné aux organismes notifiés et aux fabricants, a pour objet de faciliter la lecture du dispositif réglementaire applicable à la réalisation de l'avis scientifique par l'ANSM, autorité compétente en matière de médicament, sur la qualité et la sécurité de la substance médicamenteuse, y compris sur le profil bénéfice/risque lié à l'incorporation cette substance dans le dispositif médical. Il précise, sur les plans pratiques et techniques, les attentes de l'ANSM en termes de procédures, formats et contenu du dossier de demande d'avis scientifique.

### 3 Types de demandes

#### 3.1 Demande d'avis initial

Pour ce type de demande, l'ANSM acceptera, de rendre un avis en tant qu'autorité compétente sur l'ajout d'une substance à un dispositif médical si les conditions suivantes sont réunies :

- a) La substance incorporée est considérée comme un médicament au sens de l'article 1<sup>er</sup> de la directive 2001/83/CE et
- n'est pas susceptible d'être considérée comme un composant de médicament ou un médicament dérivé du sang ou du plasma humain au sens de l'article 1<sup>er</sup> de la directive 2001/83/CE annexe I. (Les dispositifs combinés de ce type doivent être présentés pour avis à l'EMA) ;
  - n'est pas composé de cellules ou des tissus viables. Si tel est le cas la combinaison est médicament de thérapie innovante relevant de la directive 2001/83/CE.

**Et**

b) Le fabricant a démontré que le mode d'action principal du dispositif associé à la substance est réalisé par le dispositif, la substance intégrée n'ayant qu'un rôle accessoire.

**Et**

c) Le dispositif incorporant la substance ne fait pas l'objet d'une demande d'avis en cours auprès d'une autre autorité compétente, EMA incluse.

Le dispositif médical sans la ou les substances ajoutées peut ou non être marqué CE.  
La substance peut ou non disposer d'une autorisation de mise sur le marché.

#### 3.2 Demande d'avis complémentaire : modification de la substance

L'ANSM acceptera, conformément aux directives applicables aux dispositifs médicaux de rendre un avis à condition d'avoir rendu l'avis initial prévu au 3.1.

### 4 Accompagnement de l'innovation et pré-soumission de demande d'essai clinique

Certains des ces dispositifs médicaux répondront aux critères de la politique d'accompagnement de l'innovation de l'agence. Ces produits innovant et répondant à des besoins de santé publique pourront bénéficier au cours du développement de « rencontre innovation » entre le fabricant et l'ANSM conformément aux procédures décrites pour cette activité sur le site de l'agence dans la section **ACCÈS À >> SOUTENIR L'INNOVATION >> ACCOMPAGNEMENT DE L'INNOVATION >>**

L'ANSM reste libre d'accepter ou de refuser cet accompagnement.

Il est attendu pour ces dispositifs médicaux de classe III que des recherches biomédicales soient réalisées. Le dossier de demande d'autorisation des essais cliniques pouvant être complexe à réaliser pour le demandeur il est rappelé que l'ANSM propose une procédure spécifique de dépôt de dossier en amont du dépôt officiel de la demande d'autorisation d'essai clinique (AEC) sur une base volontaire de la part des promoteurs. La procédure de pré-soumission d'essai clinique est décrite sur le site de l'agence en section « **ACTIVITES >> GERER LES ESSAIS CLINIQUES >> DISPOSITIFS MEDICAUX ET DISPOSITIFS MEDICAUX DE DIAGNOSTIC IN VITRO >>** »

## 5 Procédure de consultation

### 5.1 Evaluation de la recevabilité de la demande

Que la demande entre dans le cadre d'un avis initial ou d'un avis complémentaire, l'organisme notifié devra faire parvenir 3 mois minimum avant 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 13, accompagnée du formulaire « application form » (annexe 3) dûment complété jusqu'à l'item 16 inclus.

Cette lettre d'intention devra préciser la date estimée de présentation du dossier et une explication scientifique du mode d'action uniquement accessoire de la substance et du mode d'action principale du dispositif, complétée d'une synthèse des modifications apportées à la substance dans le cadre d'un avis complémentaire.

La lettre d'intention de demande d'avis QS dans le cadre du marquage CE et l'application form devront être adressés à :

ANSM  
DMTCOS – DMCHIR (172)  
Procédure d'avis sur substance médicamenteuse ajoutée à un Dispositif Médical  
143-147 Bd Anatole France  
93285 Saint Denis

A réception de cette lettre d'intention de demande d'avis et de l'application form, l'ANSM réalisera une évaluation de la recevabilité de la demande.

- Si sur la base de cette évaluation il apparaît que la demande ne correspond pas à une évaluation d'une substance ayant une fonction accessoire à celle du dispositif médical entrant dans le domaine de compétence de l'ANSM, l'organisme notifié sera informé du rejet de sa demande.
- Si sur la base de cette évaluation il apparaît que la demande est recevable, l'organisme notifié 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.
- Dans certain cas, l'ANSM pourra proposer à l'organisme notifié une rencontre afin de préparer dans les meilleures conditions possibles la future évaluation de la demande.

Le dossier complet devra être adressé par l'organisme notifié à la date dite (date d'enregistrement par l'ANSM + 3 mois).

Si pour une raison ou une autre, l'organisme notifié ne peut présenter le dossier à la date estimée dans la lettre d'intention de demande d'avis dans le cadre du marquage CE, l'organisme notifié devra en informer l'ANSM par courrier rectificatif dans les plus bref délais et ce, au plus tard, 15 jours avant la date dite.

Le dossier complet ou le courrier rectificatif sont à adresser à :

ANSM  
DMTCOS – DMCHIR (172)  
Procédure d'avis sur substance médicamenteuse ajoutée à un Dispositif Médical  
143-147 Bd Anatole France  
93285 Saint Denis

Si 15 jours après la date estimée dans la lettre d'intention de demande ou le courrier rectificatif le dossier n'a pas été présenté, l'ANSM se réserve le droit de juger le dossier non recevable. L'organisme notifié devra alors faire une nouvelle demande.

## **5.2 Données nécessaires sur la substance accessoire et format du dossier**

### **5.2.1 Demande d'avis initial**

Chaque demande d'avis sur une substance intégrée à un dispositif médical sera présentée par l'organisme notifié en utilisant le formulaire intitulé « application form » en précisant qu'il s'agit d'une demande initiale.

Le fabricant et l'organisme notifié préparent conjointement le dossier mais il revient à la charge de l'organisme notifié de veiller à joindre à ce dossier son évaluation de l'utilité de l'incorporation de la substance dans le dispositif.

Les recommandations sur les données à fournir et les formats correspondants sont indiqués en annexe 1.

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

Le dossier comporte 5 parties :

Partie	Nombre d'exemplaire à présenter
Partie 1 : Dossier administratif	5
Partie 2 : Résumé	5
Partie 3 : Dossier qualité	5
Partie 4 : Dossier non-clinique	5
Partie 5 : Dossier clinique	5

Aux exemplaires papiers devront être ajoutés cinq exemplaires sous CD-R/DVD-R/DVD (incluant de préférence les fichiers sous format Word)

### **5.2.2 Demande d'avis complémentaire : modification de la substance**

Chaque demande d'avis complémentaire sur une substance accessoire d'un dispositif médical sera présentée par l'organisme notifié et devra être réalisée en utilisant le formulaire intitulé « application form » en précisant qu'il s'agit d'une demande d'avis complémentaire lié à la modification de la substance.

Les recommandations sur les données à fournir et les formats correspondants sont indiqués en annexe 2.

Le dossier et ses données peuvent être présentés soit en français soit en anglais.  
Le dossier comporte 5 parties :

Partie	Nombre d'exemplaire à présenter
Partie 1 : Dossier administratif	5
Partie 2 : Résumé	5
Partie 3 : Dossier qualité	5
Partie 4 : Dossier non-clinique	5
Partie 5 : Dossier clinique	5

Aux exemplaires papiers devront être ajoutés cinq exemplaires sous CD-R/DVD-R/DVD (incluant de préférence les fichiers sous format Word)

A titre d'exemple, les modifications apportées à une ou plusieurs substances incorporées dans le dispositif médical, peuvent être:

- Modification du fabricant de la substance,
- Modification du procédé d'incorporation de la substance médicamenteuse dans le dispositif médical,
- Modification du procédé de stérilisation,
- Modification dans les contrôles,
- Modification du dispositif médical pouvant avoir un impact sur la disponibilité ou la libération de la substance médicamenteuse...

L'ANSM prendra en considération les données relatives à l'utilité de l'incorporation de la substance dans le dispositif telle qu'elle a été déterminée par l'organisme notifié, de façon à confirmer (ou non) du maintien de la qualité et de la sécurité de la substance accessoire et à garantir que les modifications n'ont pas d'impact négatif sur le profil bénéfique/risque préalablement établi.

Si les modifications portent sur :

- l'ajout d'une ou plusieurs nouvelles substances pouvant être considérées si utilisées seules comme un médicament ;
- le retrait d'une ou plusieurs substances pouvant être considérées si utilisées seules comme un médicament ;
- le remplacement d'une substance pouvant être considérée si utilisée seule comme un médicament par une autre substance

Il ne sera pas considéré qu'il s'agit d'une demande de modification mais d'une demande initiale pour un nouveau dispositif médical incorporant une substance médicamenteuse.

En cas de doute entre demande de modification ou demande initiale, l'organisme notifié peut lors de la remise du formulaire intitulé « application form » demander l'avis de l'agence, notamment lorsque la modification porte sur une modification de la destination revendiquée par le fabricant sans modification sur la substance accessoire ajoutée au dispositif préalablement évalué. Dans certain cas, l'ANSM pourra organiser une rencontre avec l'organisme notifié.



### 5.3 Instruction de la demande

La recevabilité du dossier sera étudiée par l'ANSM dans les 15 jours suivant la réception du dossier complet (J0). Elle consiste à s'assurer que tous les éléments nécessaires à l'évaluation sont présents conformément à l'annexe 1 (si avis initial) ou 2 (si modification). En cas de documents manquants, l'ANSM informera l'organisme notifié en précisant les pièces manquantes.

Le délai réglementaire de 210 jours débutera à partir du moment où l'ANSM évalue le dossier comme recevable (J1). Pour être recevable, le rapport d'évaluation de l'organisme notifié de l'utilité de l'ajout de la ou les substances devra être intégré au dossier.

Dès lors qu'un dossier est recevable il est transmis aux différents départements compétents en fonction du dispositif et de la substance intégrée. L'évaluation pourra faire intervenir des experts et/ou groupes de travail de l'agence, notamment si la substance est d'origine animale ou humaine ou si dans sa fabrication sont utilisées des substances d'origine humaine ou animale, un exemplaire sera transmis à la structure compétente de l'ANSM pour l'analyse de la sécurité de la sécurité virale.

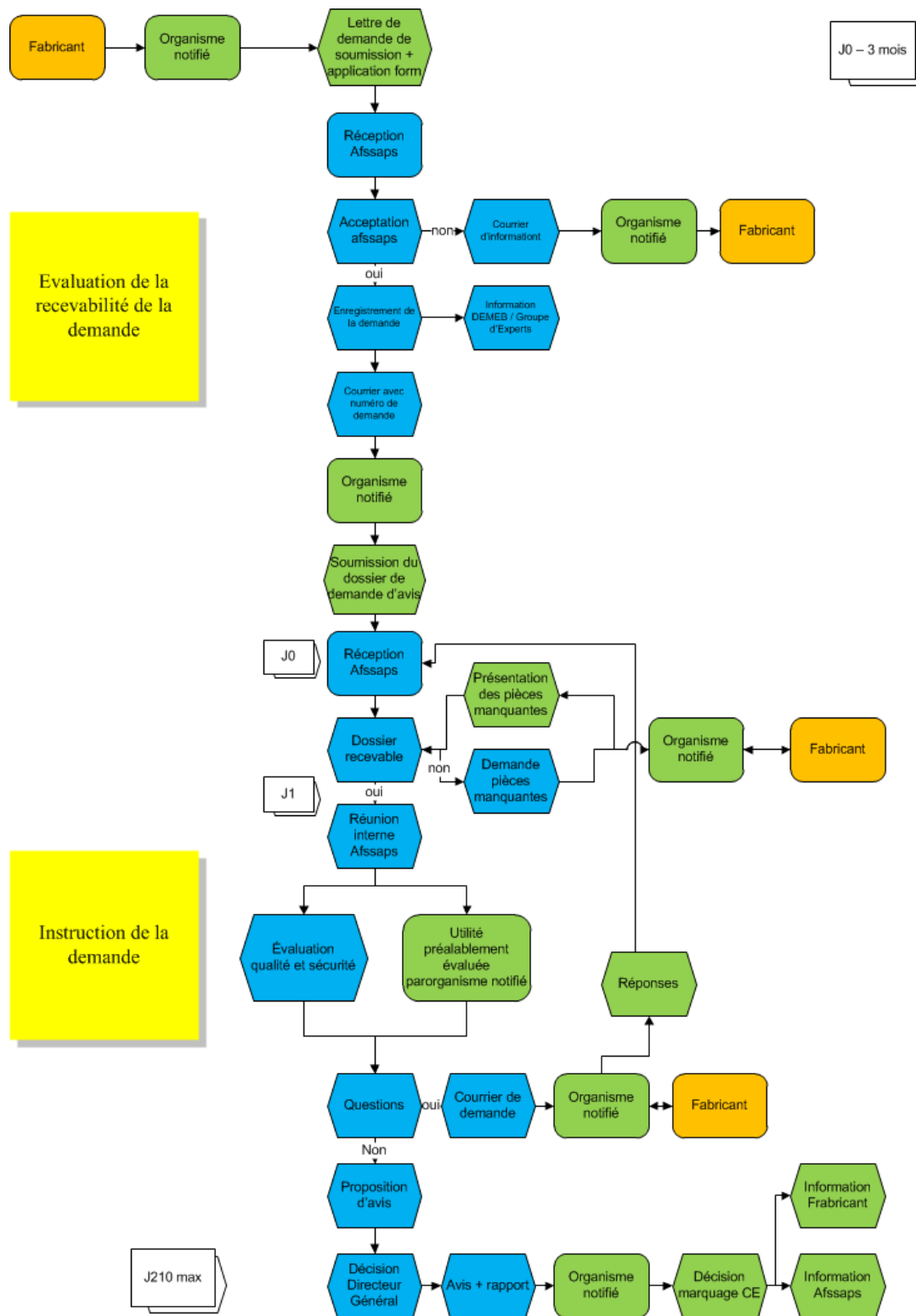
A partir des évaluations (qualité, sécurité,...) le Directeur Général de l'ANSM donnera un avis sur le profil bénéfique/risque de l'ajout de la substance en tenant compte de l'avis utilité fourni par l'organisme notifié.

Si les éléments fournis ne sont pas suffisants ou si des questions persistent, l'ANSM peut demander à l'organisme notifié de compléter son dossier, voire de proposer une rencontre avec l'organisme notifié pour clarifier certains points. Dans ce cas, le délai réglementaire est arrêté jusqu'à la réponse de l'organisme notifié. Le processus d'évaluation peut alors reprendre et l'avis favorable ou défavorable de l'ANSM sera rendu dans les 210 jours additionnés du délai de réception de la réponse de l'organisme notifié.

A tout moment de la procédure, l'organisme notifié a le droit de retirer sa demande d'avis à condition que l'avis final de l'ANSM n'ait pas été émis. L'organisme notifié doit informer par écrit la DMTCOS - DMCHIR 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, la nouvelle autorité compétente doit être indiquée dans le courrier.

En cours d'évaluation, l'ANSM pourra proposer à l'organisme notifié une rencontre afin d'exposer plus clairement les observations et attentes de l'Agence.

**Figure 2 : schéma global de la procédure**



## **6 Suivi**

L'avis final de l'ANSM sera intégré par l'organisme notifié et le fabricant dans la documentation concernant le dispositif. En arrêtant sa décision, l'organisme notifié prendra dûment en considération l'avis exprimé par l'autorité compétente (ANSM). La décision finale prise par l'organisme notifié sera communiqué à l'ANSM. (Annexe 4).

Lorsque l'ANSM a obtenu des informations sur la substance accessoire susceptible d'avoir une incidence sur le profil bénéfice/risque du dispositif, une nouvelle évaluation sera réalisée par l'ANSM et un nouvel avis sur le profil bénéfice risque proposé au directeur général. Après validation par le directeur général, le nouvel avis sera transmis à l'organisme notifié. L'organisme notifié prendra en considération l'avis mis à jour, en réexaminant son évaluation de la procédure d'évaluation de la conformité.

## **7 Taxes**

Aucune.

## 8 Références

Textes Européen sur le médicament sont disponibles sur le site suivant

[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-1/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/documents/eudralex/vol-1/index_en.htm)

Textes réglementaires sur le dispositif médical sont disponibles sur le site suivant

[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/regulatory-framework/legislation/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/regulatory-framework/legislation/index_en.htm)

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

### Directives

Directive 90/385/CEE du conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des états membres relative aux dispositifs médicaux implantables actifs

Texte consolidé

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1990L0385:20071011:fr:PDF>

Directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux (texte consolidé)

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:1993L0042:20071011:fr:PDF>

---

Directive 90/385/CEE du conseil du 20 juin 1990 concernant le rapprochement des législations des états membres relative aux dispositifs médicaux implantables actifs

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31990L0385:FR:HTML>

Directive 93/42/CEE du 14 juin 1993 relative aux dispositifs médicaux

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993L0042:FR:HTML>

Directive 2000/70/CE du Parlement européen et du Conseil du 16 novembre 2000 modifiant la directive 93/42/CEE du Conseil en ce qui concerne les dispositifs médicaux incorporant des dérivés stables du sang ou du plasma humains.

[http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:313:0022:0024:FR:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:313:0022:0024:FR:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2000:313:0022:0024:FR:PDF)

Directive 2003/32/CE de la Commission du 23 avril 2003 introduisant des spécifications détaillées en ce qui concerne les exigences prévues à la directive 93/42/CEE du Conseil pour les dispositifs médicaux fabriqués à partir de tissus d'origine animale

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32003L0032:FR:HTML>

Directive 2001/104/CE du 7 décembre 2001 modifiant la directive 93/42/CEE du conseil relative aux dispositifs médicaux

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2002:006:0050:0051:FR:PDF>

Directive 2007/47/CE du 5 septembre 2007 modifiant la directive 90/385/CEE du conseil concernant le rapprochement des législations des états membres relative aux dispositifs médicaux implantables actifs, la directive 93/42/CEE du conseil relative aux dispositifs médicaux et la directive 98/8/CE concernant la mise sur le marché de produits biocides

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:247:0021:0055:FR:PDF>

Directive 2001/83/CE du parlement Européen et du conseil du 6 novembre 2001 instituant un code communautaire relatif aux médicaments à usage humain.

<http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2001L0083:20080321:FR:PDF>

## Règlements

Règlement CE n°1394/2007 du 13 novembre 2007 concernant les médicaments de thérapie innovante et modifiant la directive 2001/83/CE ainsi que le règlement CE n°726/2004.

[http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2007/l\\_324/l\\_32420071210fr01210137.pdf](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2007/l_324/l_32420071210fr01210137.pdf)

## Lignes directrices générales

Guideline on the procedural aspects and dossier requirements for the consultation to the EMEA by a notified body on an ancillary medicinal substance used in a medical device. EMEA/CHMP/401993/2005

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Regulatory\\_and\\_procedural\\_guideline/2009/10/WC500004337.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Regulatory_and_procedural_guideline/2009/10/WC500004337.pdf)

See also:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000070.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800265cf](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000070.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800265cf)

EudraLex Notice to applicants Volume 2B (Présentation et continue du dossier CTD)

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-2/index_en.htm)

Guideline on summary of requirements for active substances in the quality part of the dossier EMEA/CVMP/1069/02; CPMP/QWP/297/97 rev1

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC50002813.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002813.pdf)

Medical Devices Guidance document MEDDEV 2.1/3 rev 3

Borderline products, drug-delivery products and medical devices incorporating, as an integral part, an ancillary medicinal substance or an ancillary human blood derivative

[http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/files/meddev/2\\_1\\_3\\_rev\\_3-12\\_2009\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/medical-devices/files/meddev/2_1_3_rev_3-12_2009_en.pdf)

INTERPRETATIVE DOCUMENT OF THE COMMISSION'S SERVICES  
IMPLEMENTATION OF DIRECTIVE 2007/47/EC AMENDING DIRECTIVES 90/385/EEC, 93/42/EEC AND 98/8/EC

[http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/guide-stds-directives/transitionalperiod\\_2007-47-ec\\_guidance\\_final\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/guide-stds-directives/transitionalperiod_2007-47-ec_guidance_final_en.pdf)

Medical Device Guidance document MEDDEV 2.4/1 rev 9 guideline for classification of medical devices

[http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2\\_4\\_1\\_rev\\_9\\_classification\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/files/meddev/2_4_1_rev_9_classification_en.pdf)

Borderline product:

[http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/documents/borderline/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/documents/borderline/index_en.htm)

Consensus statements

[http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/documents/consensus-statements/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/documents/consensus-statements/index_en.htm)

Meddev guidelines

[http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/documents/guidelines/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/consumers/sectors/medical-devices/documents/guidelines/index_en.htm)

Guidance for applicants on biological

<http://www.hma.eu/215.html>

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000082.jsp&jsenabled=true](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000082.jsp&jsenabled=true)

### **Lignes directrices Qualité / non-clinique / clinique**

Guidelines publiées sur le site EMEA

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000043.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000043.jsp&murl=menus/regulations/regulations.jsp&mid=WC0b01ac05800240cb)

### **Lignes directrices GMP**

Guidelines publiées sur le site de la Commission Européenne

[http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4/index_en.htm)

## **POUR INFORMATION UNIQUEMENT**

### **FDA Combination Products**

<http://www.fda.gov/CombinationProducts/default.htm>, which contains comprehensive information on the subject; of particular use are the links provided on

- Combination Product Definition
- Acts, Rules and Regulations
- Office of Combination Products
- Combination Products Guidance Documents
- Request for Designation Process
- Frequently Asked Questions About Combination Products
- Intercenter Agreements
- Jurisdictional Transfers
- Jurisdictional Updates
- Request for Designation (RFD) Jurisdictional Decisions
- Meetings, conferences and workshops.

## 9 Annexes

### 9.1 Appendix 1 Documentation requirements for an initial consultation

Language : French or English

Because of the wide range of medical devices which incorporate, as an integral part, an ancillary medicinal substance, a flexible approach to the data requirements is necessary. Nevertheless the information should be based in principle, to the extent relevant, on Annex I to Directive 2001/83/EC, as amended. It is envisaged that, where well-known medicinal substances for established purposes are the subject of the consultation, all aspects of safety and usefulness may not be required and many of the headings will be addressed by reference to literature, including standard textbooks, experience and other information generally available. Nonetheless all headings should be addressed; either with relevant data or justification for absence of data. The latter may be based on the manufacturer's risk assessment.

For new active substances and for known substances in a non-established purpose, comprehensive data is required to address the requirements of Annex I to Directive 2001/83/EC. The evaluation of such active substances would be performed in accordance with the principles of evaluation of new active substances.

part I Administrative information	1.1. Table of content 1.2. Submission letter from notified body and application form 1.3. Information about the experts (A declaration signed by the experts with brief information on their educational background, training and occupational experience. The professional relationship of the expert to the applicant shall be declared.) 1.4. Product information and labeling (At least, the product information relative to the combination will include the intended use, the claims, the method of use and the precaution for use.)
--------------------------------------	---

part II Summaries	2.1 Table of content 2.2 Application Form and appendix 2.3 The risk analysis of the integration of the ancillary medicinal substances to the medical device 2.4 Scientific Explanation for qualification Explanation of why the medicinal substance is added to the device, identifying in particular patients who will benefit from the combination versus device alone. Description of the mode of action of the components (device and medicinal substance) on their own and in the combination product. 2.5 Report from the notified body : Evaluation of the utility of the medicinal substance 2.6 Critical summaries (or expert reports) of the quality, non-clinical and clinical data provided
----------------------	--

part III Quality	3.1 Table of content 3.2 For the ancillary medicinal substance itself: The manufacturer of the ancillary medicinal substance should be stated and,
---------------------	--



where applicable, reference to the European Pharmacopoeia shall be made. Relevant information on the medicinal substance itself should be provided in one of the three formats below:

Preferred

- CTD-Module 3 in accordance with the format of the “Notice to Applicants” Ref: [The rules governing medicinal products in the European Union](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm), volume 2B, [http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index\\_en.htm](http://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/index_en.htm)

Possible under conditions as those documents concerns only the active substance of the medicinal product, additional documents must be provided with them

- In the form of an Active Substance Master File (ASMF), structured according to Module 3.2.s of the CTD-format ( except for biological medicinal substance)
- Certificate of Suitability to the European Pharmacopoeia if available Ref: [EDQM website](http://www.edqm.eu/site/Legal_Status_Background-77.html), [http://www.edqm.eu/site/Legal\\_Status\\_Background-77.html](http://www.edqm.eu/site/Legal_Status_Background-77.html)

Note1: Review of the application will be greatly facilitated in the case of medicinal substances supplied with a PhEur Certificate of Suitability.

Note 2: The guidelines [Summary of Requirements for Active Substances in the Quality Part of the Dossier](#) and [Active Substance Masterfile Procedure](#) may be of assistance in deciding what information is required to address this section [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general\\_content\\_000081.jsp](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000081.jsp)

Note 3: Reference to an EP monograph should be supplemented with relevant data on impurities, residual solvents, catalysts also stability of the active substance

Note 4 For biological medicinal substance, the certificate should be completed by relevant sections of CTD module 3 not covered by the certificate (e.g. description of manufacturing process and process control, controls of starting materials, manufacturing process development, process validation, characterization, reference materials, container closure system, stability...)

Note 5: For ancillary medicinal substance of animal or human origin, or manufactured using products of animal or human origin, information on the risk with respect to potential contamination with adventitious agents (viral and non-viral) should be provided according to CTD annex and the CHMP guidelines. In addition in the case of substances of animal origin, attention must be paid to the risk of transfert of transmissible spongiform encephalopathies (TSE) to humans.

Note 6: A statement should be provided that the active substance is manufactured in accordance with GMP requirements for Active substances. Where the ancillary medicinal substance is further formulated, a manufacturing authorization and a GMP certificate should be provided.

3.3 For the ancillary medicinal substance as incorporated in the medical device:

- **Qualitative and quantitative particulars of the constituents**

A description of the substance and the amount of the medicinal substance incorporated into each medical device (specifying upper and lower limits based on production data and supported by reference to appropriate safety and efficacy studies).

If the substance is modified during its incorporation into the device, relevant information should be provided.

Other ingredients relevant to incorporation of the ancillary medicinal substance into the device, e.g. stabilisers, polymer excipients should also be described.

- **Description of method of manufacture**

An overall description will already form part of the application to the Notified Body; the section relevant to ANSM consultation should clearly define how the medicinal substance is incorporated into the device. If the medicinal substance is modified during its incorporation into the medical device, relevant information should be provided.

Submission of summary reports on process validation studies to demonstrate that the manufacturing method results in devices with controlled and consistent quantity of drug substance is encouraged.

- **Control of starting materials**

The specification for the medicinal substance should be provided, along with sample Certificates of Analysis to demonstrate compliance with the specification.

- **Control tests carried out on intermediate stages of the manufacturing process of the medical device**

This information is necessary if it is directly relevant to the quality of the medicinal substance as incorporated into the medical device.

- **Final Control tests of the ancillary medicinal substance in the medical device**

Qualitative and quantitative tests carried out to control the ancillary medicinal substance in the medical device should be stated and justified. The test methods used should be fully described and supported by appropriate validation data. Analytical data on three batches, at least one of which is production scale, should be provided if available.

Guideline: '[Validation of analytical procedures](#)' is useful to determine the supportive validation data required.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002662.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf)

- **Stability**

	<p>Information defined to show the medicinal substance maintains its desired function throughout the shelf-life of the device, taking account of the manufacturer's recommended storage conditions, potential interactions with other materials, and potential degradation of the ancillary medicinal substance.</p> <p>The test methods should be described and shown to be stability indicating. Data on contents of ancillary medicinal product and degradation products measured during real-time as well as accelerated storage conditions are expected.</p> <p>Guideline: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf">Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products</a> is useful to determine the data requirements <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf</a></p> <p>3.4 Appendix</p>
--	---

<p>part IV</p> <p>Non clinical</p>	<p>4.1 Table of content</p> <p>4.2 Non-clinical overview (or expert report)</p> <p>4.3 Tabular summaries for non-clinical studies</p> <p>4.4 Non-clinical documentation following the headings and data requirements of section c.3 of the MEDDEV 2.1/3 rev 3</p> <p>4.4.1 Pharmacodynamics</p> <p>This section should address the intended action of the ancillary medicinal substance in the context of its incorporation into a medical device.</p> <p>4.4.2 Pharmacokinetics</p> <p>Some or all of the following areas may need to be addressed as appropriate:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Description of the pattern of local and systemic exposure to the ancillary medicinal substance,</li> <li>- Where the level of exposure fluctuates (AUC), the maximum level and duration of exposure should be considered,</li> <li>- Where it is considered possible that potential levels of systemic exposure may present a safety concern, maximum peak plasma concentration should be established, taking due consideration of individual variability,</li> <li>- New active substances will require information on the release from the medical device, and, if relevant, its subsequent absorption, distribution, metabolism and excretion (AUC and eventually metabolites, if relevant).</li> </ul> <p>4.4.3 Toxicity (including single-dose toxicity, repeat-dose toxicity, genotoxicity, carcino-genicity and reproductive and developmental toxicity, as applicable).</p> <p>Reference to the known toxicological profile of the ancillary medicinal substance.</p> <p>In the case of new active substances, the results of toxicity tests should be provided, taking into account relevant CHMP guidelines.</p> <p><a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&amp;jsenabled=true">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&amp;jsenabled=true</a></p> <p>This may include information on toxicity and biocompatibility of the medical device which may be available from evaluation in accordance with the EN 10993 series of standards.</p> <p>All studies should be conducted in accordance with Good Laboratory</p>
------------------------------------	---

	<p>Practice (GLP)</p> <p>4.4.4 Local tolerance</p> <p>This is of particular relevance since the route of exposure to the ancillary medicinal substance may be different from its conventional application. The relevant results of medical device testing according to EN ISO 10993 should be provided or, where appropriate, information from the scientific literature.</p> <p>4.5 Appendix</p>
--	---

part V Clinical	<p>5.1 Table of content</p> <p>5.2 Explanation of why the medicinal substance is added to the device, identifying in particular patients who will benefit from the combination versus device alone.</p> <p>5.3 Description of the mode of action of the components (device and medicinal substance) on their own and in the combination product.</p> <p>5.4 Clinical overview (or expert report)</p> <p>5.5 Tabular summaries for clinical studies application.</p> <p>5.6 Clinical documentation</p> <p>5.7 Appendix</p>
--------------------	---

### Clinical evaluation remarks

Since these medical devices will be class III, clinical data will always be needed to form part of the information provided to the Notified Body under Annex II or III of the applicable Directive.

This section of data should verify the usefulness of the addition of the medicinal substance in the medical device.

Clinical data may comprise

- Critical evaluation of relevant scientific literature where equivalence to the device in question has been shown and the data demonstrate compliance with Essential Requirements
- Results of clinical investigations using the device
- A combination of the two above

Consequently the data might include, as appropriate, literature references, summaries of pre-clinical or clinical experience, results of clinical trials with the device alone, medicinal product alone or the device incorporating the medicinal substance.

An appropriate methodology for clinical investigations on medical devices is described in EN ISO14155-1:2003 – Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 1: General requirements and EN ISO14155-2:2003 – Clinical investigation of medical devices for human subjects – Part 2: Clinical investigation plans.

For certain types of products, e.g. antimicrobial wound dressings, *in vitro* data to demonstrate antimicrobial activity should be presented here.

The indications and claims made in the Instructions for Use leaflet should reflect the scope of the clinical data presented.

Where possible, all clinical data submitted by the manufacturer of the medical device to the Notified Body should be provided. Clinical data that is not directly relevant for supporting the medicinal substance's safety and usefulness can be included as an appendix

<p>General Remarks</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If it is impossible to submit all the data requested, arguments should be presented for each section as to why this is not thought necessary.</li> <li>• As far as the chemical-pharmaceutical and biological data are concerned, the requirements for human medicinal products are set out in considerable detail in Directives, Regulations, Decrees and Guidelines. The data and format should comply with these documents as far as possible.</li> <li>• Only data relevant to the consultation should be submitted.</li> <li>• Reference to published literature should be accompanied by the full text of the published article/study</li> </ul>
	<p>ANSM may request information not listed below if deemed necessary</p>

**9.2 Appendix 2 Documentation requirements for a modification of the ancillary medicinal substance for a class 3 rule 13 medical device already marked**

Language : French or English

<p>part I  Administrative information</p>	<p>1.1 Table of content 1.2 Submission letter from notified body an application form 1.3 Information about the experts ( A declaration signed by the experts with brief information on their educational background, training and occupational experience. The professional relationship of the expert to the applicant shall be declared.) 1.4 Updated product information and labeling (At least, the product information relative to the combination will include the intended use, the claims, the method of use and the precaution for use.)</p>
<p>part II  Summaries</p>	<p>2.1 Table of content 2.2 Application Form and appendix 2.3 Summary and rational of the modifications to the ancillary substance, (tabulated format) 2.4 Updated Scientific Explanation for qualification 2.5 The updated risk analysis of the integration of the ancillary medicinal substances to the medical device 2.6 The updated critical summaries (or expert reports) of the quality, non-clinical and clinical data provided</p>
<p>part III  Quality</p>	<p>3.1 Table of content 3.2 For the ancillary medicinal substance itself:  The dossier must be structured as the initial dossier (see documentation requirements for an initial consultation). Section unchanged will only be completed with a statement that no change to initial dossier Section with modification must be completed with a complete explanation and justification of the modification and the corresponding updated documentation.  3.3 For the ancillary medicinal substance as incorporated in the medical device:  The dossier must be structured as the initial dossier (see Documentation requirements for an initial consultation). Section unchanged will only be completed with a statement that no change to initial dossier Section with modification must be completed with a complete explanation and justification of the modifications and the corresponding updated documentation.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Qualitative and quantitative particulars of the constituents</b></li> </ul> <p>A description of the substance and the amount of the medicinal substance incorporated into each medical device (specifying upper and lower limits based on production data and supported by reference to appropriate safety and efficacy studies). If the substance is modified during</p>

its incorporation into the device, relevant information should be provided. Other ingredients relevant to incorporation of the ancillary medicinal substance into the device, e.g. stabilisers, polymer excipients should also be described.

- **Description of method of manufacture**

An overall description will already form part of the application to the Notified Body; the section relevant to ANSM consultation should clearly define how the medicinal substance is incorporated into the device. If the medicinal substance is modified during its incorporation into the medical device, relevant information should be provided.

Submission of summary reports on process validation studies to demonstrate that the manufacturing method results in devices with controlled and consistent quantity of drug substance is encouraged.

- **Control of starting materials**

The specification for the medicinal substance should be provided, along with sample Certificates of Analysis to demonstrate compliance with the specification.

- **Control tests carried out on intermediate stages of the manufacturing process of the medical device**

This information is necessary if it is directly relevant to the quality of the medicinal substance as incorporated into the medical device.

- **Final Control tests of the ancillary medicinal substance in the medical device**

Qualitative and quantitative tests carried out to control the ancillary medicinal substance in the medical device should be stated and justified. The test methods used should be fully described and supported by appropriate validation data. Analytical data on three batches, at least one of which is production scale, should be provided if available.

Guideline: '[Validation of analytical procedures](#)' is useful to determine the supportive validation data required.

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500002662.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002662.pdf)

- **Stability**

Information defined to show the medicinal substance maintains its desired function throughout the shelf-life of the device, taking account of the manufacturer's recommended storage conditions, potential interactions with other materials, and potential degradation of the ancillary medicinal substance.

The test methods should be described and shown to be stability indicating. Data on levels of drug substance and degradation products measured during real-time as well as accelerated storage conditions are expected.

	<p>Guideline: <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf">Stability Testing of Existing Active Ingredients and Related Finished Products</a> is useful to determine the data requirements  <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003466.pdf</a></p> <p>3.4 Appendix</p>
--	--

part IV Non clinical	<p>The dossier must be structured as the initial dossier (see documentation requirements for an initial consultation).  New studies will not be always necessary. Section unchanged will only be completed with a “no change statement” completed by a justification.</p> <p>4.1 Table of content  4.2 Updated non-clinical overview (or expert report)  4.3 Tabular summaries for non-clinical studies  4.4 Updated Non-clinical documentation following the headings and data requirements of section c.3 of the MEDDEV 2.1/3 rev 3</p> <p>4.4.1 Updated Pharmacodynamics  This section should address the intended action of the ancillary medicinal substance in the context of its incorporation into a medical device.</p> <p>4.4.2 Pharmacokinetics  Some or all of the following areas may need to be addressed as appropriate:  - Description of the pattern of local and systemic exposure to the ancillary medicinal substance,  - Where the level of exposure fluctuates (AUC), the maximum level and duration of exposure should be considered,  - Where it is considered possible that potential levels of systemic exposure may present a safety concern, maximum peak plasma concentration should be established, taking due consideration of individual variability,  - New active substances will require information on the release from the medical device, and, if relevant, its subsequent absorption, distribution, metabolism and excretion (AUC and eventually metabolites, if relevant).</p> <p>4.4.3 Toxicity (including single-dose toxicity, repeat-dose toxicity, genotoxicity, carcino-genicity and reproductive and developmental toxicity, as applicable).</p> <p>Reference to the known toxicological profile of the ancillary medicinal substance.  In the case of new active substances, the results of toxicity tests should be provided, taking into account relevant CHMP guidelines.  <a href="http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&amp;jsearched=true">http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/general/general_content_000083.jsp&amp;jsearched=true</a>  This may include information on toxicity and biocompatibility of the medical device which may be available from evaluation in accordance with the EN 10993 series of standards.  All studies should be conducted in accordance with Good Laboratory Practice (GLP)</p> <p>4.4.4 Local tolerance  This is of particular relevance since the route of exposure to the ancillary medicinal substance may be different from its conventional application. The</p>
-------------------------	--



	relevant results of medical device testing according to EN ISO 10993 should be provided or, where appropriate, information from the scientific literature. 4.5 Appendix
part V Clinical	<p>The dossier must be structured as the initial dossier (see documentation requirements for an initial consultation). New studies will not be always necessary. Section unchanged will only be completed with a “no change statement” completed by a justification.</p> <p>5.1 Table of content 5.2 Updated explanation of why the medicinal substance is added to the device, identifying in particular patients who will benefit from the combination versus device alone. 5.3 Updated description of the mode of action of the components (device and medicinal substance) on their own and in the combination product. 5.4 Updated clinical overview (or expert report) 5.5 Updated Tabular summaries for clinical studies application. 5.6 Updated clinical documentation 5.7 Appendix</p>
General Remarks	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If it is impossible to submit all the data requested, arguments should be presented for each section as to why this is not thought necessary.</li> <li>• As far as the chemical-pharmaceutical and biological data are concerned, the requirements for human medicinal products are set out in considerable detail in Directives, Regulations, Decrees and Guidelines. The data and format should comply with these documents as far as possible.</li> <li>• In the case of substances of animal origin, attention must be paid to viral safety and the risk of transfer of transmissible spongiform encephalopathies (TSE) to humans.</li> <li>• Only data relevant to the consultation should be submitted.</li> <li>• Reference to published literature should be accompanied by the full text of the published article/study</li> </ul>
	ANSM may request information not listed below if deemed necessary

### 9.3 Annexe 3 : Application Form

**CONSULTATION BY A NOTIFIED BODY ON AN ANCILLARY MEDICINAL SUBSTANCE  
INTEGRATED IN A MEDICAL DEVICE**

**Application Form**

This application form is to be used for an application for a **scientific opinion** on an ancillary medicinal substance used in a medical device submitted to the Afssaps in accordance with Directives 93/42/CE and 90/385/CEE as amended.

**A combined form is acceptable for a range of strengths or concentrations of the ancillary medicinal substance and for a range of similar devices (e.g. a range of catheters made of the same material) incorporating the same medicinal substance from the same manufacturer (give information successively, where appropriate).**

To be submitted to:

ANSM DMTCOS – DMCHIR (172),  
Procédure d'avis sur substance médicamenteuse ajoutée à un Dispositif Médical,  
143/147 bd Anatole France  
F-93285 Saint-Denis cedex- France

**DECLARATION and SIGNATURE**

**Name of device:**

**Ancillary medicinal substance(s)**

**Strength/Concentration of medicinal substance(s)**

**Notified body:**

**Person authorised for communication, on behalf of the notified body :**

**Applicant for device approval:**

I hereby request a consultation with the ANSM concerning the medicinal substance(s) integrated in the above mentioned device. I declare that, for this product no application for consultation has been submitted to any other medicinal authority and no consultation procedure is ongoing.

It is hereby confirmed that all existing data which are relevant to the quality, safety and usefulness of the ancillary medicinal substance(s) have been supplied in the dossier and that all required headings have been filled.

On behalf of the notified body

\_\_\_\_\_  
Signature(s)

Name

Function

Place and date (dd-mm-yy)

**NB For the admissibility of the request (step 1 of the consultation) only items 1 to 16 must be completed**



<b>1. Name of product</b> <b>Proposed (Invented) name of the medical device</b> If different (Invented) names are proposed, these should be listed by Member State	<b>2. Consultation reference number</b> <i>(Insert number allocated by ANSM)</i>
<b>3 Name of the ancillary medicinal substance</b> <i>Note only one name should be given in the following order of priority : INN, Ph. Eur, National <del>XXXXXXXXXX</del>, common name, scientific name; the active substance should be declared by its recommended INN, accompanied by its salt or hydrate form if relevant</i>	
<b>4 Type of application</b>	
<b>4.1 Initial advice for a new medical device</b>	
<input type="checkbox"/> Initial consultation on an ancillary new medicinal substance (i.e. the medicinal substance does not have a MA in France)	
<input type="checkbox"/> Initial consultation on an ancillary new medicinal substance (i.e. the medicinal substance does not have a MA in France for the purpose of the integration into the medical device)	
<input type="checkbox"/> Initial consultation on a known ancillary medicinal substance from a known source (i.e. the medicinal substance have a MA in France for the purpose of the integration into the medical device)	
<b>4.2 Modification for a class 3 rule 13 medical device already marked CE</b>	
<input type="checkbox"/> Follow-up consultation: variation on an ancillary medicinal substance due to an amendment to the documentation.	
Date and reference of previous consultation procedure [Redacted]	
<b>5 Claims made in product information</b> (only for initial advice, for complementary advice see section 6)	
<input type="checkbox"/> <b>Not applicable</b>	
<i>Please state claims as made in product information, including any additional claims relating to added substance</i>	
<b>5.1 Claim</b> [Redacted]	
<b>5.2 Additional claims</b>	
<input type="checkbox"/> none	
<input type="checkbox"/> Yes : [Redacted]	

**6 Background on change to substance** (Only for complementary advice on variation, for initial see section 5)

Not applicable or initial ANSM' reference number [redacted]

**Please explain the background to proposed change in relation to substance**

**6.1 Background on change**

[redacted]

**6.2 Impact on claims**

**Specify the exact current and proposed text (if changing claim)**

Not applicable  
 Modifications proposed

**Current claims**

[redacted]

**Current additional claims**

[redacted]

**Proposed new claims**

[redacted]

**Proposed additional new claims**

[redacted]

**7 Notified Body**

*(Insert name, address, e-mail, telephone, fax and name of contact person)*

[redacted]

**8 Device manufacturer seeking device approval**

*(Insert name and address and contact details for person authorised for communication throughout the consultation)*

[redacted]

**9 Manufacturer of device (if different from section 8)**

*(Insert name and address)*

Not applicable

[redacted]

**10 Manufacturer(s) of intermediate products**

*(Insert name, address, telephone and fax numbers) attach flow chart.*

[redacted]

<b>11 Manufacturer(s) of the active substance</b> <i>(Insert name, address, telephone and fax numbers of each supplier)</i>			
[Redacted]			
<b>12 Pharmacotherapeutic classification</b> <i>Use ATC classification system ; WHO ATC weblink : <a href="http://www.whooc.no/atddd">http://www.whooc.no/atddd</a></i>			
[Redacted]			
<b>13 Ph Eur Certificate of Suitability</b> <i>(Insert reference number if applicable)</i>			
<input type="checkbox"/> Not applicable			
[Redacted]			
<b>14 Active Substance Master File</b> <i>(Insert reference if applicable)</i>			
<input type="checkbox"/> Not applicable			
[Redacted]			
<b>15 Description of device with ancillary medicinal substance</b> <i>(Enter amount of active substance in each device, also concentration per unit volume/area as appropriate, description of device, packaging components, shelf-life details and recommended storage conditions. A single form may be used for a group of products where the active substance is qualitatively and quantitatively identical.) Attach the instruction for use of medical device.</i>			
<b>Description of device and intended purpose</b>			
[Redacted]			
<b>Ancillary medicinal substance(s)</b>	<b>Quantity</b>	<b>Unit</b>	<b>Reference / Monograph standards e.g. PhEur</b>
a. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
b. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
c. [Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
<b>Packaging components and pack size</b>			
[Redacted]			
<b>Proposed Shelf-life (unopened)</b>		<b>Proposed Shelf-life (in use)</b>	
[Redacted]		[Redacted]	
<b>Recommended storage conditions</b>			
[Redacted]			

<b>16 Intended purpose of the ancillary medicinal substance as incorporated into the device with scientific explanation that the action of the medicinal substance is only ancillary to that of the device.</b>	
<div style="background-color: #cccccc; width: 20px; height: 50px; margin-left: 5px;"></div>	
<b>17 Utility of the ancillary medicinal substance as incorporated into the device. Summary of Notified Body evaluation</b>	
<div style="background-color: #cccccc; width: 20px; height: 50px; margin-left: 5px;"></div>	
<b>18 Checklist of data submitted : to be completed only at step 2 consultation when the complete dossier is submitted</b>	
<b>Application form</b>	<input type="checkbox"/>
<b>Application Dossier (according to MEDDEV formatted in accordance with Annex 1 or 2 of AISM guideline)</b>	<input type="checkbox"/>
<b>Attachments</b>	
Notified Body report on usefulness of the ancillary medicinal substance	<input type="checkbox"/>
Letter of <u>authorisation</u> for communication on behalf of the notified body	<input type="checkbox"/>
Flow chart indicating the different sites involved in the manufacturing process of the ancillary medicinal substance as incorporated into the device	<input type="checkbox"/>
Good Manufacturing Procedure inspection certificate / ISO 9001 certificate for manufacturing sites	<input type="checkbox"/>
Letter(s) of access to Active Substance Master Files or copy of Ph. Eur. Certificate of Suitability	<input type="checkbox"/>
Copy of written confirmation from the manufacturer of the ancillary medicinal substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex 1 of Directive 2001/83/EC as amended	<input type="checkbox"/>
TSE Statement and supporting documentation where the ancillary medicinal substance is manufactured using materials of animal origin	<input type="checkbox"/>
Comments	<div style="background-color: #cccccc; width: 20px; height: 50px; margin-left: 5px;"></div>

<b>formatted in accordance with Annex 1 or 2 of Afssaps guideline)</b>	
<b>Attachments</b>	
Notified Body report on usefulness of the ancillary medicinal substance	<input type="checkbox"/>
Letter of <u>authorisation</u> for communication on behalf of the notified body	<input type="checkbox"/>
Flow chart indicating the different sites involved in the manufacturing process of the ancillary medicinal substance as incorporated into the device	<input type="checkbox"/>
Good Manufacturing Procedure inspection certificate / ISO 9001 certificate for manufacturing sites	<input type="checkbox"/>
Letter(s) of access to Active Substance Master Files or copy of Ph. Eur. Certificate of Suitability	<input type="checkbox"/>
Copy of written confirmation from the manufacturer of the ancillary medicinal substance to inform the applicant in case of modification of the manufacturing process or specifications according to Annex 1 of Directive 2001/83/EC as amended	<input type="checkbox"/>
TSE Statement and supporting documentation where the ancillary medicinal substance is manufactured using materials of animal origin	<input type="checkbox"/>
comments	<input type="checkbox"/>

#### 9.4 Annexe 4 Example of notification to ANSM of the final decision :

To be submitted to :

ANSM DMTCOS – DMCHIR (172),  
Procédure d'avis sur substance médicamenteuse ajoutée à un Dispositif Médical -  
143/147 bd Anatole France  
F-93285 Saint-Denis cedex- France



#### Notified body decision

1. Name of product	2. Consultation reference number <i>(insert number allocated by ANSM)</i>
3. Notified Body <i>(insert name, address, telephone, fax and e-mail address of contact person)</i>	4. Applicant seeking device approval <i>(insert name and address)</i>
5. Decision of Notified Body	
<input type="checkbox"/> Decision in line with ANSM advice <input type="checkbox"/> Positive decision <input type="checkbox"/> Negative decision	
<input type="checkbox"/> ANSM device not followed <input type="checkbox"/> Positive decision <input type="checkbox"/> Negative decision <i>(Please comment as appropriate)</i>	
Signature	
Date	
Capacity in which signed	

Please complete all boxes and return form to :  
ANSM DMTCOS – DMCHIR (172), Procédure d'avis sur substance médicamenteuse ajoutée à un  
Dispositif Médical – 143/147 bd Anatole France F-93285 Saint-Denis cedex - France



