

GT Règlements DM et DMDIV 2017-02
Direction : DAJR – Pole réglementaire
Laurence Tessier-Duclos

Comité d’interface ANSM / Organisations professionnelles
Représentatives des industries des DM et des DMDIV
Groupe de travail « Règlements DM/DMDIV »
Réunion du 21 mars 2017 de 15h00 à 17h00 - salle 1

Nom des participants	Direction	Présent	Absent /excusé
TITULAIRES			
GHISLAIN Jean-Claude	DSSE – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAINT-REQUIER Corinne	DSSE - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
THOMAS Thierry	DMTCOS – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GAFFIERO Muriel	DMTCOS – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DI DONATO Pascal	DMDPT/DM – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
SOUMET Valérie	DMDPT/DM – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
DESCHÊNES Marianne	DMDPT/DIV – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CHEVENNE Françoise	DMDPT/DIV – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
LEBRUN Gaëlle	DMDPT/DIV – ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SAILLY Anne-Charlotte	SURV – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ALLIEZ Emilie	SURV – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
IDRISS Nacer	SURV – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LABBE Dominique	DI – ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
ROQUES-VIOLIN Sophie	DI - ANSM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LALAUDE Sophie	DAJR - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
MAILLARD Corine	DAJR - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
TESSIER-DUCLOS Laurence	DAJR - ANSM	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Organisation professionnelle	Présent	Absent /excusé
DUPASQUIER Florence	AFIPA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOUILLAGUET Séverine	AFIPA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
FLACHAIRE Magali	AFIPA	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
COUSIN Pascale	SNITEM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
VAILLOT Sophie	SNITEM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
LARRUE Denis	GIFO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
THUOT-TAVERNIER Sophie	GIFO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BLANGARIN Pascale	SIDIV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
CAMPAGNE Elisabeth	SIDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
BOULVIN-BORDET Caroline	SIDIV	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MICHEL Bénédicte	SIDIV	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
PIANT Frederic	UNPDM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
GRANDO Heidi	UNPDM	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
MOYAT Jean-Luc	AFIDEO	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
WURTZ céline	COMIDENT	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

PREAMBULE

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'Agence.

POINT 1 – Champ d'application du règlement relatif aux DMDIV

Pas de questions

POINT 2 – Règles de classification – Annexe VIII

➤ Etude des 8 exemples présentés sous forme de fiches (SIDIV)

Les exemples étudiés sont des cas particuliers et ne permettent pas une interprétation automatique ou extrapolation à d'autres situations. Par ailleurs, ces cas nécessiteront d'être discutés et consolidés au niveau européen.

Une attention particulière doit être portée aux allégations car elles peuvent conduire à un changement de classe du produit considéré.

- **Fiche 1** - Milieu de culture / *Mycobacteria*

Dans cet exemple, il s'agit d'un milieu de culture non sélectif pour mycobactéries, destiné à être utilisé par les laboratoires de biologie médicale, pour des échantillons de sang dans le but de détecter une infection à mycobactéries.

Discussion : C'est un milieu de première intention qui permet la croissance et l'isolement des bactéries du genre *Mycobacterium*. Des essais complémentaires devront intervenir pour identifier l'espèce de mycobactérie ; il ne permet pas à lui seul de conclure quant au diagnostic. Ce milieu pourrait être considéré comme un milieu de culture général ; la règle 5 s'appliquerait (classe A).

- **Fiche 2** – Milieu chromogène / dépistage de *Staphylococcus aureus* résistant à la methicilline

Dans cet exemple, il s'agit d'un milieu de culture chromogène pour le dépistage des staphylocoques résistants à la methicilline (MSRA), destiné à être utilisé par les laboratoires de biologie médicale pour des échantillons (gorge, nez par exemple) prélevés à l'aide d'écouvillons. Il assure l'isolement direct et l'identification de ces bactéries.

Discussion : Ce milieu dépiste la présence de *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline, bactérie responsable d'infections nosocomiales. Il est utilisé notamment chez des patients à risque. La règle 3 c), concernant les dispositifs destinés à la détection de la présence d'un agent infectieux s'il existe un risque important qu'un résultat erroné entraîne le mort ou une infirmité sévère de l'individu, du fœtus ou de l'embryon soumis à l'essai, (...), s'appliquerait (classe C). L'Australie considère ce milieu comme un milieu de culture général.

- **Fiche 3** - Milieu de culture chromogène sélectif / isolement du genre *Salmonella*

Dans cet exemple, il s'agit d'un milieu de culture chromogène sélectif des salmonelles, destiné à être utilisé par les laboratoires de biologie médicale pour des échantillons de selles. Il assure l'isolement direct et l'identification du genre *Salmonella*.

Discussion : L'allégation « isolement et différenciation » laisse penser que ce milieu permet un diagnostic. Le SIDIV précise que ce n'est pas le cas, la souche devant être reprise en culture pour faire l'identification et le diagnostic des sous-espèces de Salmonelles. Des essais complémentaires seront donc nécessaires pour l'identification des sous-espèces de la bactérie. Identifie-t-on un agent à risque ? Des résultats erronés ne présenteraient pas un risque significatif de décès sauf chez les personnes immunodéprimées ou les personnes âgées. Ce milieu pourrait être considéré comme un milieu de culture général ; la règle 5 s'appliquerait (classe A) mais l'allégation serait à revoir.

- **Fiche 4** - Kit réactifs nécessaires à la séparation des hémoglobines normales du sang humain (A, F et A2) et à la détection des principales hémoglobines anormales après analyse dans le système automatique X

Dans cet exemple, le kit fournit les réactifs nécessaires à la séparation des hémoglobines du sang humain par électrophorèse. Il est destiné à être utilisé par les laboratoires de biologie médicale sur des échantillons de sang total. Il permet la recherche des anomalies qualitative et quantitative de l'hémoglobine.

Discussion : Ce test permet de mettre en évidence des variations du phénotype. Celles-ci étant liées à des variations de génotype, doit-il être considéré comme un test génétique et en conséquence être classé selon la règle 3i) (classe C)?

Le règlement ne donne pas de définition du test génétique contrairement au Canada qui définit le test génétique comme « l'analyse de l'ADN humain, de l'ARN ou des chromosomes dans des buts ... ». Au regard de cette définition, ce kit ne serait pas un test génétique (on ne travaille pas sur l'ADN). Le kit relèverait de la règle 6 (classe B). Il conviendrait qu'une définition du test génétique figure dans un futur guide d'application.

- **Fiche 5** - Kit réactifs nécessaires à la séparation des hémoglobines normales du sang humain de nouveau nés (F et A) et à la détection des principales hémoglobines anormales (S, C, E, D et Bart) après analyse dans le système automatique

Dans cet exemple, le kit fournit les réactifs nécessaires à la séparation des hémoglobines du sang humain de nouveau-nés par électrophorèse. Il est destiné à être utilisé par les laboratoires de biologie médicale sur des échantillons de sang total. Il permet par la recherche des anomalies qualitative et quantitative de l'hémoglobine un dépistage et un diagnostic.

Discussion : Ce kit est destiné au dépistage et diagnostic de troubles congénitaux chez le nouveau-né (troubles, présents dès la naissance, de nature héréditaire ou non). Indépendamment des éléments de discussion concernant la fiche 5, la règle 3m) concernant les dispositifs destinés au dépistage de troubles congénitaux chez le nouveau-né qui, s'ils n'étaient pas détectés et traités, pourraient entraîner des situations mettant sa vie en danger ou des infirmités sévères, pourrait s'appliquer (classe C).

- **Fiche 6** - Kit réactifs nécessaires à la détection et à la caractérisation des protéines monoclonales après analyse dans le système automatique X

Dans cet exemple, le kit fournit les réactifs nécessaires à la détection et à la caractérisation des protéines monoclonales après analyse dans le système automatique X ; il est destiné à être utilisé par les laboratoires de biologie médicale sur des échantillons de sérum ou d'urines. Il est présenté comme une aide au diagnostic.

Discussion : Ce kit permet de détecter la présence et de caractériser des protéines monoclonales anormales dans un but de dépistage ou de suivi de cancers. La règle 3h) concernant les dispositifs destinés à être utilisés dans le dépistage ou le diagnostic du cancer ou pour évaluer le stade de la maladie, semble s'appliquer (classe C).

- **Fiche 7** - Kit réactifs nécessaires à la détection qualitative de la fraction β_2 transferrine après analyse dans le système semi-automatique X

Dans cet exemple, le kit fournit les réactifs nécessaires à la détection qualitative de la fraction β_2 transferrine présente dans les liquides biologiques humains (LCR, serum) après analyse dans le

système semi-automatique X et dans les liquides d'écoulement (otorrhée, rhinorrhée...) dans le but de diagnostiquer une rupture de la barrière méningée.

Discussion : la discussion porte sur l'application de la règle 3g) concernant les dispositifs destinés à être utilisés pour évaluer le stade de la maladie lorsqu'un résultat erroné risque de conduire à une décision de prise en charge du patient qui mettrait en danger sa vie (classe C) ou la règle 3j) concernant les dispositifs destinés à la surveillance des niveaux de médicaments, de substances ou de composants biologiques, lorsqu'un résultat erroné risque de conduire à une décision de prise en charge du patient qui mettrait en danger sa vie (classe C). Une rupture méningée pouvant être due à un traumatisme (pas une maladie), la règle 3j) semble la plus adaptée (classe C).

- **Fiche 8** - Kit réactifs nécessaires à la séparation et la quantification de la fraction glyquée HbA1c de l'hémoglobine du sang humain après analyse dans le système automatique X

Dans cet exemple, le kit fournit les réactifs nécessaires à la séparation et la quantification par électrophorèse de la fraction glyquée HbA1c de l'hémoglobine du sang humain, ce qui permet une surveillance du diabète. Il est destiné à être utilisé par les laboratoires de biologie médicale et éventuellement par les professionnels de santé, sur des échantillons de sang total.

Discussion : Ce kit permet de vérifier la maîtrise de la glycémie au cours du temps et donc la maîtrise du traitement. La règle 3g) concernant les dispositifs destinés à être utilisés pour évaluer le stade de la maladie lorsqu'un résultat erroné risque de conduire à une décision de prise en charge du patient que mettrait sa vie en danger est évoqué (classe C), mais il ne semble pas que ce kit soit utilisé pour évaluer le stade de la maladie. Il faudrait définir la notion de « stade de la maladie ». Ce kit pourrait alors relever de la règle 6 (classe B).

➤ Etude du document intitulé « rationnel et exemples »

Ce document préparé par le SIDIV reprend chaque règle et propose pour chacune d'elle des exemples et commentaires.

Ce qui ressort de l'examen de ce document :

- la **revendication** du fabricant est essentielle pour déterminer la ou les règles applicables. Par exemple la règle 1a) cible le contexte de la transfusion ; aussi pour un dispositif destiné à être utilisé pour détecter la présence d'un agent transmissible dans le sang, si le fabricant exclut de façon explicite la transfusion de ses revendications, cette règle ne s'applique pas dans ce cas audit dispositif ;

- la notion du niveau de **risque de propagation** (règle 1b) ou 3b)), élevé ou non, devrait être définie car pourrait être source de divergence d'interprétation. L'idée est la suivante : les dispositifs utilisés pour la détection des microorganismes ou agents pathogènes très contagieux ou présumés l'être et dangereux pour la vie du patient, sont en classe D ;

- certaines notions seront à définir comme « un état de maladie infectieuse » (règle 3e) ou « le stade de la maladie » (règle 3g) ;

- le **test VIH** serait en classe D (règle 1a) dans un cadre de transfusion ou (règle 1c) dans les autres cas ;

- la **mise en danger de la vie du patient** s'entend au niveau de la population générale et non pas vis-à-vis de populations particulières telles que les personnes âgées, les nouveau-nés, les sujets immunodéprimés ;

- est concerné par la règle 3j), un dispositif déterminant ou critique pour la prise de décision pour la prise en charge du patient ; en d'autres termes, le médecin est dépendant du résultat de l'essai pour mettre en place le traitement, un résultat erroné risquant de conduire à une décision de prise en charge mettant en danger de la vie du patient ou de sa descendance.

POINT 3 : Calendrier et thèmes

6 avril 2017 : Champ d'application et classification DM

2 mai 2017: les opérateurs économiques

8 juin 2017: la vigilance

10 juillet 2017 : les performances analytiques DMDIV